

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**EVALUACION DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS QUE
INFLUYEN EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES
ONCOLÓGICOS CON DOLOR MODERADO-SEVERO**

TESIS DOCTORAL

CONSTANZA MAXIMIANO ALONSO

Madrid 2016

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL



**EVALUACION DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS QUE
INFLUYEN EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES
ONCOLÓGICOS CON DOLOR MODERADO-SEVERO**

Presentada por

Constanza Maximiano Alonso

Para la obtención del grado de Doctor por la

Universidad Autónoma de Madrid

Dirigida por:

Prof. Dr. Mariano Provencio Pulla

“Intenté ahogar mis dolores, pero ellos aprendieron a nadar”

Frida Kahlo

“No puedes evitar el dolor, pero puedes elegir superarlo”

Paulo Coelho

Gracias a mi madre, por estar siempre, por enseñarme a darlo todo sin esperar nada a cambio, por su paciencia y por sus críticas, que siempre me han ayudado a avanzar.

Gracias a mi padre, que me ha enseñado el valor del trabajo bien hecho y que con esfuerzo se puede alcanzar cualquier meta.

Gracias a David, por estar a mi lado y no dejar que me invadiese el desánimo.

Gracias a Diego y a Julia por darme la fuerza para no abandonar.

Gracias a mi hermana por estar siempre ahí.

AGRADECIMIENTOS:

A todos los pacientes que participaron en el estudio de forma desinteresada, gracias por su esfuerzo y dedicación a la hora completar los cuestionarios.

A todos los compañeros de los 150 Servicios de Oncología Médica, Radioterápica y Unidades del dolor a lo largo y ancho del país, sin su colaboración no hubiera sido posible completar este ambicioso proyecto.

A Susana Traseira, por creer en nuestra idea y ayudarnos a llevarla a cabo con el soporte económico y logístico necesario.

A Michael Herdman por su disponibilidad y paciencia, sin él no hubiera sido posible el diseño del estudio y comprensión de los cuestionarios de calidad de vida.

Al Profesor Mariano Provencio Pulla, que me apoyó desde el primer momento dirigiendo esta tesis doctoral, respetando mis ideas y permitiéndome crecer como investigadora. Sin olvidar su apoyo como jefe de Servicio, permitiéndome adaptar mi labor asistencial al trabajo de investigación. Gracias por su paciencia.

A Doña Cristina Escudero Jefa del Departamento de la Biblioteca del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda y a Don Valentín Calvo Herrero, Jefe del Departamento de la Biblioteca del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, por su ayuda inestimable con la bibliografía.

A todos los compañeros y personas que de una manera desinteresada y anónima me han ayudado y orientado en las distintas etapas de esta investigación. Desde María por su cariño y profesionalidad a Antonio por sus críticas constructivas.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

<u>1. Abreviaturas</u>	<u>13</u>
<u>2. Resumen</u>	<u>17</u>
<u>3. Introducción</u>	<u>19</u>
3.1. Datos generales	19
3.2. Definición del dolor	19
3.3. Neurofisiología del dolor	19
3.4. Dolor oncológico	21
3.5. Tipos de dolor oncológico. Clasificación	21
3.5.1. Fisiopatología del dolor oncológico	21
3.5.2. Duración	21
3.5.3. Patogenia del dolor	22
3.6. Relación entre dolor y cáncer	26
3.7. Incidencia	27
3.8. Prevalencia	28
3.9. Prescripción analgésica	29
3.10. Impacto emocional	29
3.11. Comunicación del dolor	33
3.12. Dolor y calidad de vida	33
3.13. Medición del dolor oncológico	35
3.14. Tratamiento del dolor oncológico	52
3.14.1. Tratamiento farmacológico para el dolor oncológico	54
3.14.1.1. Efectos secundarios de los fármacos utilizados en el dolor oncológico moderado severo	59
I. Disfunción intestinal asociada a opioides	61
II. Herramientas medición de la disfunción intestinal inducida por opioides	64
III. Índice de función intestinal	64
IV. Tratamiento de la disfunción intestinal inducida por opioides	66
3.14.1.2. Tratamiento no farmacológico para el dolor oncológico	70
3.15. Barreras en tratamiento del dolor oncológico	73

3.16.	Situación actual del manejo del dolor oncológico _____	76
<u>4.</u>	<u>Hipótesis</u> _____	<u>79</u>
4.1.	Objetivos _____	79
4.1.1.	Objetivo principal _____	79
4.1.2.	Objetivos secundarios _____	79
<u>5.</u>	<u>Metodología</u> _____	<u>81</u>
5.1.	Diseño del estudio _____	81
5.2.	Definición de la población de estudio _____	81
5.2.1.	Criterios de inclusión _____	81
5.2.2.	Criterios de exclusión _____	82
5.2.3.	Criterios de retirada _____	82
5.3.	Periodo de observación _____	82
5.4.	Fuentes de información y ámbito del estudio _____	82
5.5.	Descripción del tratamiento y exposición _____	83
5.6.	Definición de las variables _____	83
5.7.	Diseño de recogida de datos _____	84
5.8.	Determinación del tamaño de la muestra _____	85
5.9.	Aspectos éticos _____	86
5.9.1.	Consideraciones éticas generales _____	86
5.9.2.	Evaluación beneficio riesgo _____	87
5.9.3.	Hoja de información y formulario de consentimiento _____	87
5.9.4.	Confidencialidad de los datos _____	88
5.9.5.	Interferencia con la prescripción del médico _____	88
5.10.	Recogida de datos y cronología _____	89
5.11.	Estrategia de análisis de datos _____	90
5.11.1.	Análisis Estadístico _____	90
5.11.1.1.	Análisis descriptivo _____	90
I.	Análisis bivariante _____	90
II.	Cambio respecto a basal _____	92
III.	Tamaño del efecto (Effect Size: ES) _____	92
IV.	Clasificación de Pareto _____	92
<u>6.</u>	<u>Resultados</u> _____	<u>95</u>

6.1.	Población de análisis	95
6.1.1.	Pacientes evaluables	95
6.2.	Análisis descriptivo	96
6.2.1.	VISITA BASAL	97
6.2.1.1.	Datos sociodemográficos y clínicos	97
I.	Sexo	97
II.	Edad	97
III.	Estado funcional	97
IV.	Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad oncológica	98
V.	Localización del tumor primario	98
VI.	Metástasis	99
VII.	Quimioterapia	100
VIII.	Radioterapia	101
IX.	Soporte (Analgesia / Antiemesis / Laxantes)	102
6.2.1.2.	Caracterización del dolor	103
I.	Cuestionario breve para la evaluación del dolor (CBD)	104
A.	Dolor distinto a dolores comunes (Pregunta 1 del CBD)	105
B.	Parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave (Pregunta 2 del CBD)	106
C.	Intensidad del dolor (Preguntas 3, 4, 5 y 6 del CBD)	107
D.	¿Qué tratamiento o medicación recibe para el dolor? (Pregunta 7 CBD)	108
E.	Porcentaje de alivio con el tratamiento (Pregunta 8 CBD)	111
F.	Interferencias en la vida diaria del paciente	111
II.	Clasificación del dolor oncológico Sistema de Edmonton, Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP)	113
III.	Función intestinal	115
IV.	Impacto de la función intestinal en la calidad de vida	118
V.	Evaluación de la calidad de vida (QoL)	120
A.	EuroQoL-5D	120
B.	Descriptivo de los 5 ítems	121
C.	Suma de puntos EQ-5D	124
D.	Tarifas de estados de salud EQ-5D	125
E.	Termómetro (EVA) EQ-5D	125
6.2.2.	VISITA MES 1	127
6.2.2.1.	Disponibilidad de pacientes mes 1	127
6.2.2.2.	Datos clínicos	127
I.	Estado funcional	127
II.	Quimioterapia	128
III.	Radioterapia	128
IV.	Soporte (Analgesia/Antiemesis/Laxantes)	128
V.	Función intestinal	129
VI.	Impacto de la función intestinal en la calidad de vida	131
VII.	Cuestionario breve para la evaluación del dolor (CBD parcial)	133
A.	Dolor distinto a dolores comunes (Pregunta 1 CBD)	133
B.	Parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave (Pregunta 2 CBD)	134

C.	Intensidad del dolor (Preguntas 3, 4, 5 y 6 del CBD)	135
D.	¿Qué tratamiento o medicación recibe para el dolor en la visita mes 1? (Pregunta 7 del CBD)	136
E.	Porcentaje de alivio con el tratamiento (Pregunta 8 CBD)	137
F.	Interferencias en la vida diaria del paciente	138
6.2.3.	VISITA MES 3	139
6.2.3.1.	Datos clínicos	139
I.	Estado funcional	139
II.	Quimioterapia	140
III.	Radioterapia	140
IV.	Soporte (Analgesia/Antiemesis/Laxantes)	141
6.2.3.2.	Caracterización del dolor	142
I.	Cuestionario breve para la evaluación del dolor (CBD parcial)	142
A.	Dolor distinto a dolores comunes (Pregunta 1 de CBD)	142
B.	Parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave (pregunta 2 CBD)	143
C.	Intensidad del dolor (Preguntas 3, 4, 5 y 6 del CBD)	144
D.	¿Qué tratamiento o medicación recibe para el dolor? (Pregunta 7 del CBD)	145
E.	Porcentaje de alivio con el tratamiento (Pregunta 8 del CBD)	147
F.	Interferencias en la vida diaria del paciente (Pregunta 9 del CBD)	148
II.	Clasificación del dolor oncológico Sistema de Edmonton, Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP)	149
III.	Función intestinal	151
IV.	Impacto de la función intestinal en la calidad de vida	152
V.	Evaluación de la calidad de vida (QoL)	155
A.	EQ-5 D. Descriptivo de los 5 ítems	156
B.	Suma de puntos EQ-5D	159
C.	Tarifas de estados de salud EQ-5D	159
D.	Termómetro (EVA) EQ-5D	160
6.2.4.	VISITA FIN DE ESTUDIO	161
6.3.	Análisis de Objetivos	162
6.3.1.	Objetivo Principal	162
6.3.2.	Objetivos Secundarios	183
6.3.2.1.	Evaluar la evolución de la calidad de vida de los pacientes oncológicos con dolor moderado-severo	183
I.	Ítems del cuestionario EQ-5D	183
II.	Diferencias en la Suma de puntos EQ-5D entre la visita basal y la visita del mes 3	193
III.	Diferencias en las Tarifas de estados de salud del EQ-5D entre la visita basal y la visita del mes 3	194
IV.	Diferencias del Termómetro del EuroQol-5D entre la visita basal y el mes 3	195
6.3.2.2.	Estudio de la evolución del dolor, el estado funcional, el sueño y la función intestinal de los pacientes oncológicos con dolor moderado-severo	197
I.	Diferencias en la evolución del dolor entre la visita basal y el mes 3	197
II.	Evolución estado funcional	198

III. Evolución del sueño _____	199
IV. Evolución de la función intestinal _____	201
6.3.2.3. Identificar el impacto de los protocolos de soporte en la evolución del dolor de los pacientes oncológicos con dolor moderado-severo _____	202
6.3.2.4. Comparar la calidad de vida valorada por el paciente y por el investigador _____	205
<u>7. Discusión</u> _____	<u>209</u>
<u>8. Conclusiones</u> _____	<u>243</u>
<u>9. Bibliografía</u> _____	<u>247</u>
<u>10. Anexos</u> _____	<u>275</u>

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características del dolor neuropático. _____	23
Tabla 2. Fármacos antineoplásicos relacionados con neuropatía. Adaptada de Loprinzi <i>et al.</i> _____	24
Tabla 3. Causas de morbilidad psiquiátrica en pacientes con cáncer, adaptada de Breibart, Massie <i>et al.</i> , y Vyssoky <i>et al.</i> _____	31
Tabla 4. Clasificación de Edmonton-revisada _____	40
Tabla 5. Coeficientes para cálculo de tarifa EQ-5D _____	50
Tabla 6. Escalera Analgésica de la O.M.S. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed.; 1996. Ginebra. Adaptada de World Health Organization. _	53
Tabla 7. Fármacos disponibles para el manejo del dolor oncológico. _____	54
Tabla 8. Efectos secundarios de los opioides, adaptada de Auret <i>et al.</i> , McNicol <i>et al.</i> _____	60
Tabla 9. Criterios de Roma III. _____	63
Tabla 10. Laxantes. Mecanismo de acción y efectos secundarios. Adaptada de Panchal <i>et al.</i> , 2007 _____	67
Tabla 11. Evidencia científica y grado de recomendación, adaptada de Bove <i>et al.</i> , 2012 _____	69
Tabla 12. Tratamientos no farmacológicos para el dolor oncológico _____	72
Tabla 13. Definición de las variables del estudio _____	83
Tabla 14. Tratamiento quimioterápico e intención _____	101
Tabla 15. Tratamiento radioterápico e intención _____	102
Tabla 16. Tratamiento analgésico en función de la escalera de OMS y tratamiento de soporte _____	103
Tabla 17. Etiología del dolor _____	103
Tabla 18. Pregunta 1 de CBD. Visita basal _____	105
Tabla 19. Dolor medio en la visita basal _____	108
Tabla 20. Resumen tratamiento visita basal _____	108
Tabla 21. Tratamiento opioide y no opioide en la visita basal _____	109
Tabla 22. Pregunta 8 del CBD-visita basal _____	111
Tabla 23. Sistema original de Edmonton-visita basal _____	113
Tabla 24. Pacientes con mal pronóstico Edmonton-visita basal _____	114
Tabla 25. Pacientes con buen pronóstico Edmonton-visita basal _____	114
Tabla 26. Resultados generales de BFI-visita basal _____	116
Tabla 27. BFI categorizado-visita basal _____	117
Tabla 28. BFI categorizado a los pacientes con problemas intestinales-visita basal _	119
Tabla 29. Prescripción analgésica-visita mes 1 _____	129
Tabla 30. Tratamiento analgésico en función de la escalera de OMS y tratamiento de soporte-visita mes 1 _____	129
Tabla 31. Resultados generales de BFI-visita mes 1 _____	130
Tabla 32. BFI categorizado para los pacientes que presentan problemas gastrointestinales _____	132
Tabla 33. Pregunta 1 del CBD-visita mes 1 _____	133
Tabla 34. Dolor medio-visita mes 1 _____	135
Tabla 35. Resumen de tratamiento-visita mes 1. _____	137
Tabla 36. Pregunta 8 del CBD-visita del mes 1 _____	137
Tabla 37. Tratamiento con radioterapia e intención-visita mes 3 _____	141

Tabla 38. Tratamiento analgésico en función de la escalera de OMS y tratamiento de soporte-visita del mes 3 _____	141
Tabla 39. Pregunta 1 del CBD-visita mes 3 _____	142
Tabla 40. Dolor medio-visita mes 3 _____	144
Tabla 41. Tratamiento no opioide-visita mes 3 _____	145
Tabla 42. Tratamiento opioide-visita mes 3 _____	146
Tabla 43. Resumen de tratamiento-visita mes 3. _____	147
Tabla 44. Pregunta 8 del CBD-visita mes 3 _____	148
Tabla 45. Sistema de original de Clasificación de Edmonton-visita mes 3 _____	149
Tabla 46. Pacientes de mal pronóstico según la escala original de Edmonton-visita mes 3 _____	150
Tabla 47. Pacientes de buen pronóstico según la escala original de Edmonton-visita mes 3 _____	150
Tabla 48. Índice de función intestinal-visita mes 3 _____	152
Tabla 49. Impacto de los problemas intestinales en la calidad de vida-visita mes 3 _____	153
Tabla 50. BFI categorizado para los pacientes que presentan problemas gastrointestinales-visita mes 3 _____	154
Tabla 51. Motivos de pérdida de seguimiento _____	161
Tabla 52. Características basales demográficas, clínicas y terapéuticas por tipo de cáncer. _____	164
Tabla 53. Cambios en las características del dolor según el Cuestionario Breve del dolor (CBD) desde la visita basal a la visita de seguimiento a 3 meses. _____	168
Tabla 54. Cambios a lo largo del estudio en las dimensiones del EQ-5D, el índice EQ-5D y la EVA EQ-5D en los cuatro tipos de tumores. _____	171
Tabla 55. Cambios en la salud en los cuatro tipos diferentes de cáncer de acuerdo con la Clasificación de Pareto. _____	175
Tabla 56. Variables asociadas con cambios en la calidad de vida en los modelos de regresión (Estimación de cambios en las puntuaciones del Índice EQ-5D en el análisis de regresión multivariante, como factores predictivos de la calidad de vida). _____	179
Tabla 57. Cambios en el EQ-5D-Movilidad _____	184
Tabla 58. Cambios en el EQ-5D-Movilidad (con/sin problemas) _____	185
Tabla 59. Cambios en el EQ-5D-Cuidado personal _____	186
Tabla 60. Cambios en el EQ-5D-Cuidado personal (con/sin problemas) _____	187
Tabla 61. Cambios en EQ-5D-Actividades-cotidianas _____	188
Tabla 62. Cambios en EQ-5D-Actividades cotidianas (con/sin problemas) _____	189
Tabla 63. Cambios en EQ-5D-Dolor/Malestar. _____	190
Tabla 64. Cambios en EQ-5D-Dolor/Malestar (con/sin problemas) _____	190
Tabla 65. Cambios en EQ-5D-Ansiedad/Depresión _____	191
Tabla 66. Cambios en EQ-5D-Ansiedad/Depresión (con/sin problemas) _____	192
Tabla 67. Diferencia (mes 3-basal) en la intensidad media del dolor (pregunta 5 del CBD). _____	203
Tabla 68. Cambios en la intensidad del dolor en función del uso de analgesia. _____	204
Tabla 69. EQ-5D-termómetro, resultados crudos por estado ECOG, adaptada de Pickard, 2007 _____	227

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Vías nerviosas implicadas en el dolor	20
Figura 2. Escalas unidimensionales. Serrano-Atero <i>et al.</i>	37
Figura 3. Cuestionario McGill	42
Figura 4. Memorial Pain Assesment Card (MPAC): Versión inglés	45
Figura 5. Memorial Pain Assesment Card (MPAC): Versión en castellano	45
Figura 6. Cuestionario EQ-5D	51
Figura 7. Índice de función intestinal, Rentz <i>et al</i> , 2009.	65
Figura 8. Parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave (Pregunta 2 del CBD)-visita basal	106
Figura 9. Pregunta 2 CBD-visita mes 1	134
Figura 10. Pregunta 2 CBD-visita mes 3	143

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Estado funcional-visita Basal _____	98
Gráfico 2. Diez tumores más frecuentes de la muestra _____	99
Gráfico 3. Localizaciones más frecuentes de metástasis _____	100
Gráfico 4. Número de líneas de tratamiento de quimioterapia _____	101
Gráfico 5. Intensidad del dolor (Preguntas 3, 4, 5 y 6 del CBD)-visita basal _____	107
Gráfico 6. Interferencia del dolor en las últimas 24 horas-visita basal _____	112
Gráfico 7. Índice de función intestinal-visita basal _____	116
Gráfico 8. Porcentajes de BFI-visita basal _____	117
Gráfico 9. BFI categorizado-visita basal _____	118
Gráfico 10. ¿Tiene el paciente problemas gastrointestinales en visita basal? _____	119
Gráfico 11. Diferencias en la calidad de vida evaluada por el investigador y el paciente - visita basal _____	120
Gráfico 12. EQ-5D-Movilidad-visita basal _____	121
Gráfico 13. EQ-5D-Cuidado personal-visita basal _____	122
Gráfico 14. EQ-5D. Actividad cotidiana-visita basal _____	122
Gráfico 15. EQ-5D-Dolor/Malestar-visita basal _____	123
Gráfico 16. EQ-5D-Ansiedad/Depresión-visita basal _____	124
Gráfico 17. Suma de Puntos EQ-5D-visita basal _____	124
Gráfico 18. Tarifa de estados de salud EQ-5D-visita basal _____	125
Gráfico 19. Termómetro EQ-5D-visita basal _____	126
Gráfico 20. Estado funcional-visita mes 1 _____	127
Gráfico 21. Número de líneas de quimioterapia-visita mes 1 _____	128
Gráfico 22. Índice de función intestinal-visita mes 1 _____	130
Gráfico 23. BFI categorizado-visita mes 3 _____	131
Gráfico 24. ¿Tiene el paciente problemas gastrointestinales-visita mes 1? _____	132
Gráfico 25. Intensidad del dolor (Pregunta 3, 4, 5 y 6 del CBD)-visita mes 1 _____	135
Gráfico 26. Interferencia del dolor en las últimas 24 h-visita mes 1 _____	138
Gráfico 27. Estado funcional-visita mes 3 _____	139
Gráfico 28. Número de líneas de quimioterapia-visita mes 3 _____	140
Gráfico 29. Intensidad del dolor (Preguntas 3, 4, 5 y 6 del CBD)-visita mes 3 _____	144
Gráfico 30. Interferencia del dolor en las últimas 24 horas-visita mes 3 _____	148
Gráfico 31. Índice de función intestinal-visita mes 3 _____	151
Gráfico 32. Porcentajes de BFI-visita mes 3 _____	152
Gráfico 33. ¿Tiene problemas intestinales el paciente en la visita mes 3? _____	153
Gráfico 34. Diferencias entre la calidad de vida evaluada por el investigador y el paciente-visita mes 3 _____	155
Gráfico 35. EQ-5D-Movilidad-visita mes 3 _____	156
Gráfico 36. EQ-5D-Cuidado personal-visita mes 3 _____	156
Gráfico 37. EQ-5D-Actividades cotidianas-visita mes 3 _____	157
Gráfico 38. EQ-5D-Dolor/Malestar-visita mes 3 _____	158
Gráfico 39. EQ-5D-Ansiedad/Depresión-visita mes 3 _____	158
Gráfico 40. Suma de puntos EQ-5D-visita mes 3 _____	159
Gráfico 41. Tarifa de estados de salud-EQ-5D-visita mes 3 _____	160
Gráfico 42. Diferencias en la suma de puntos del EQ-5D entre la visita basal y el mes 3 _____	193

Gráfico 43. Diferencias en las tarifas de salud del EQ-5D entre la visita basal y el mes 3	194
Gráfico 44. Evaluación de las tarifas de EQ-5D	195
Gráfico 45. Diferencias del termómetro del EQ-5D entre la visita basal y el mes 3	196
Gráfico 46. Evaluación del termómetro EQ-5D	196
Gráfico 47. Evolución del dolor entre la visita basal y del mes 3	198
Gráfico 48. Evolución del dolor	198
Gráfico 49. Diferencias en el estado general (ECOG) entre la visita basal y el mes 3	199
Gráfico 50. Diferencias en la evolución del sueño entre la visita basal y del mes 3	200
Gráfico 51. Evolución del sueño entre la vista basal y del mes 3	201
Gráfico 52. Diferencias en la función intestinal entre la visita basal y del mes 3	202
Gráfico 53. Cambios en la intensidad del dolor en función del uso de laxantes	203
Gráfico 54. Cambios en la intensidad del dolor en función del uso de antieméticos	204
Gráfico 55. Evaluación de la calidad de vida medida por el investigador y el paciente- visita basal	205
Gráfico 56. Evaluación de la calidad de vida medida por el investigador y el paciente- visita mes 3	206
Gráfico 57. Cambio en la calidad de vida evaluada por el investigador y por el paciente entre la visita basal y la del mes 3	207

1. Abreviaturas

- AEMPS: Agencia española del medicamento y productos sanitarios
- AHCPR: Agency for Health Care Policy and Research
- AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
- AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad
- BFI: Bowel Function Index
- BPI: Brief Pain Inventory
- BPI-SF: Brief Pain Inventory “short form”
- CBD: Cuestionario breve del dolor
- CEIC: Comité ético de investigación clínica
- CIE-10: Clasificación internacional de enfermedades
- COX: Ciclooxygenasa
- CRD: Cuaderno de Recogida de Datos
- CRO: Contract Research Organization
- CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud
- DN4: Douleur Neuropathique 4
- DS: Desviación estándar
- DT: Desviación típica
- EAPC: European Association for Palliative Care
- EC: Evidencia Científica
- ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
- e-CRD: Cuaderno de Recogida de Datos electrónico
- ECS-CP: The Edmonton Classification System for Cancer Pain
- EEUU: Estados Unidos
- EORTC QLQ-C15-PAL: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C15-palliative
- EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30
- EQ-5D: EuroQoL-5D
- ES: Effect Size
- ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica

- EVA: Escala Visual Analógica
- GR: Grados de Recomendación
- HAD: Hospital Anxiety and Depression scale
- HDRS: Hamilton Rating Scale for Depression
- IARC: International Agency for Research on Cancer
- IASP: International Association for the Study of Pain
- IMRT: Radioterapia de Intensidad Modulada
- LANSS: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
- LCI: Lower Confidence Interval
- MDI: Mínima Diferencia Importante
- MPAC: Memorial Pain Assessment Card
- MPQ: McGill Pain Questionnaire
- MSAS: Memorial Symptom Assessment Scale
- MSAS-GDI: Memorial Symptom Assessment Scale Global Distress Index
- MSAS-Phys: Memorial Symptom Assessment Scale-distress Physical
- MSAS-Psych: Memorial Symptom Assessment Scal-distress Pshicological
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network
- NIO: Neurotoxicidad Inducida por Opioides
- NMDA: N-Metil-D-Aspartato
- NNT: Número de pacientes necesario tratar
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OR: odds ratio
- PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation Quality of Life
- PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation of Symptoms
- PMI: Pain Management Index
- POMS: Profile of Mood States
- PPS: Palliative Performance Scale
- PRO: Patient Reported Outcomes
- Q1: cuartil 1
- Q3: cuartil 3
- QALY: Quality-adjusted life year

- QoL: Quality of Life
- Q-TWIST: Quality adjusted Time Without Symptoms and Toxicity
- RANKL: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
- rESS: Revised Edmonton Staging System
- STAI: State-Trait Anxiety Inventory
- TAG: Trastorno Ansiedad Generalizado
- UCI: Upper Confidence Interval
- WHO: World Health Organization
- ZAS: Zung Anxiety Scale

2. Resumen

La presencia de dolor en pacientes con cáncer es un binomio muy frecuente. Esta situación nos obliga a optimizar su conocimiento para poder tratarlo adecuadamente y conseguir los mejores resultados para el alivio del paciente. No sólo es un síntoma frecuente sino que también supone un gran impacto en el paciente y en su calidad de vida. La persistencia de dolor a pesar de los esfuerzos por tratarlo supone una gran frustración para el paciente, su familia y el profesional que lo trata. El uso de herramientas objetivas estandarizadas en la medición del dolor y de la calidad de vida en la práctica clínica habitual, no está estudiado en nuestro medio. Este trabajo estudia el uso de estas herramientas para profundizar en el conocimiento del dolor oncológico y poder establecer la influencia de factores pronósticos en el manejo del mismo.

El objetivo principal fue establecer/determinar la influencia de los factores pronósticos que podrían afectar a la calidad de vida de los pacientes oncológicos con dolor moderado-severo.

Se diseñó un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico que incluyó pacientes con dolor oncológico moderado-severo que refirieron ese síntoma por primera vez en la consulta de Oncología o de la Unidad del Dolor. La calidad de vida se midió por el cuestionario general EQ-5D (Euro QoL 5 dimensiones) y el dolor a través del CBD (Cuestionario Breve del Dolor), en la visita basal, una visita intermedia en el mes y la visita final al mes 3. Se realizó un análisis multivariante para medir el impacto de las variables clínicas, demográficas, de los tratamientos analgésicos y de soporte y otras situaciones asociadas con la calidad de vida. Los cambios en las dimensiones del EQ-5D entre la visita basal y la visita del mes 3 se analizaron utilizando la clasificación de Pareto.

Se incluyeron 2643 pacientes en total. A los tres meses de tratamiento según la práctica clínica habitual, se observó una mejoría significativa en la calidad de vida. Se obtuvo mejoría en la mayoría de las dimensiones, en los cuatro grupos de pacientes,

sobre todo en las pacientes con cáncer de mama. Los factores predictivos más relevantes asociados a los cambios en la calidad de vida de los pacientes fueron la presencia en la visita basal de peor ECOG PS y peor resultado del índice EQ-5D, cambios en la intensidad y subescalas de la interferencia del dolor del CBD y la presencia de Ansiedad/Depresión en ambas visitas.

También se evidenciaron mejorías en el ECOG PS, sueño y función intestinal con impacto en la calidad de vida entre ambas visitas con diferencias estadísticamente significativas. El uso de laxantes y antieméticos impactó en la calidad de vida de los pacientes oncológicos con dolor moderado-severo.

Se evidenció que la calidad de vida medida por el investigador y por el paciente tenía una alta correlación, con diferencias estadísticamente significativas entre la visita basal y la visita del mes 3.

El desarrollo y uso de cuestionarios específicos de calidad de vida en pacientes oncológicos con dolor moderado severo en la práctica clínica habitual, debería extenderse dentro del tratamiento integral del paciente con cáncer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, en el momento del tratamiento curativo y en el manejo paliativo o terminal del paciente para conocer mejor la situación real de nuestros pacientes no solo en relación al tumor sino también al dolor y su interferencia en otras esferas en la vida del paciente.

3. Introducción

3.1. Datos generales

El cáncer es una enfermedad que está aumentando de forma global, los datos de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) del 2012, revelan que hay 14,1 millones de nuevos casos al año, con un aumento esperado de hasta 30 millones de casos en el año 2030. Las cifras cambian en función del grado de desarrollo socioeconómico del país. El cáncer es la principal causa de muerte en el mundo, causó 8,2 millones de muertes en 2012 **(Ferlay et al, 2012) (Ferlay et al, 2013) (IARC, 2013)** En España la incidencia de cáncer en 2012 fue de 215.534 casos, con una mortalidad global de 102.762 casos. El cáncer de pulmón es el más frecuente a nivel mundial, (1,8 millones, 13% del total), seguido del cáncer de mama (1,7 millones, 11,9% del total) y el cáncer colorrectal (1,4 millones, el 9,7 %). En nuestro país, el cáncer más frecuente en hombres es el cáncer de próstata (21.853 casos, el 21,7% del total), en segundo lugar el cáncer de pulmón (21.780 casos, el 16,9%) y en tercer lugar el cáncer colorrectal (19.262, el 15%). En relación a la incidencia de cáncer en las mujeres españolas el más frecuente es el cáncer de mama (25.215 casos, el 29% del total), en segundo lugar el cáncer colorrectal (12.979 casos, el 14,9%) y en tercer lugar con una menor incidencia el cáncer de cuerpo uterino (5.121 casos, el 5,9%) **(IARC, 2013)**.

3.2. Definición del dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor definió el dolor como “una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial”.

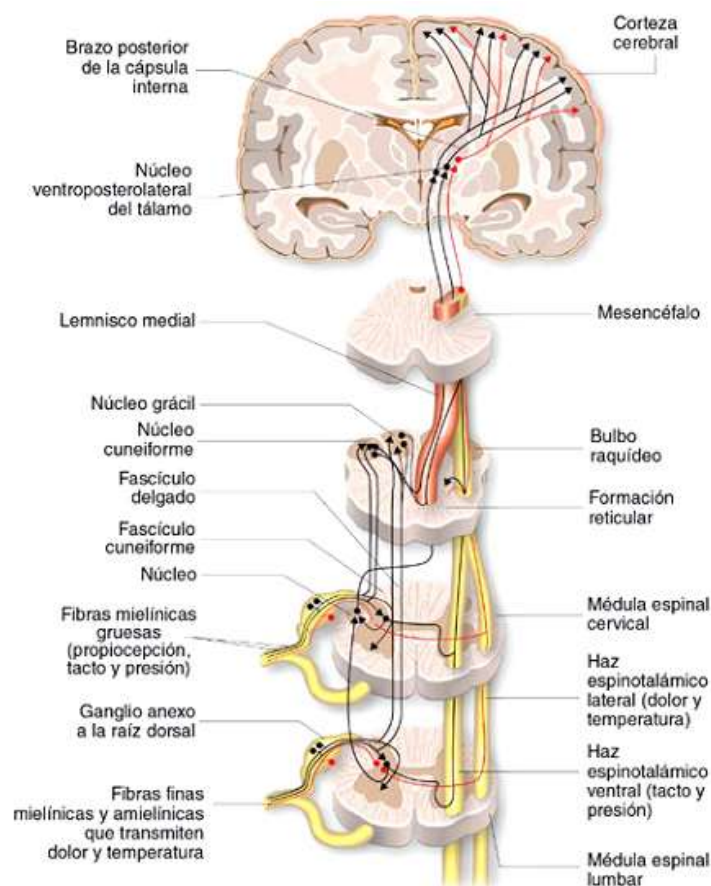
3.3. Neurofisiología del dolor

El dolor es causado por la estimulación de las terminaciones nerviosas libres (nociceptores) y estos impulsos recorren el nervio periférico hasta el asta dorsal de la

médula espinal, principal moduladora del dolor. A través de la sinapsis con la vía espinotalámica que asciende por la médula espinal alcanza el tálamo, desde donde los impulsos son enviados a varias áreas de la corteza cerebral, donde se percibe y reacciona al dolor. En el lóbulo parietal se localiza e interpreta el dolor, la respuesta emocional y autónoma del dolor se realiza en el sistema límbico, el lóbulo temporal procesa la memoria del dolor y el lóbulo frontal evalúa la importancia del dolor y la respuesta emocional.

La lesión de un órgano o tejido supone la producción y acumulación local de sustancias como prostaglandinas, interleucinas, bradiquininas, serotonina e histamina, que van a intervenir en la aparición del dolor. Las fibras espinotalámicas ascendentes son la principal ruta de transmisión del dolor, pero existen otras vías secundarias (figura 1).

Figura 1. Vías nerviosas implicadas en el dolor



3.4. Dolor oncológico

Se define como dolor oncológico todo dolor relacionado con el tumor y sus tratamientos.

3.5. Tipos de dolor oncológico. Clasificación

3.5.1. Fisiopatología del dolor oncológico

Los mecanismos que explican la aparición del dolor secundario a un tumor desde el punto de vista fisiopatológico, se clasificaron por *Bonica y Foley (Bonica, 1980) (Foley, 1982)*, se definen como:

- Dolor por afectación directa del tumor primario o metástasis, supone casi el 80%; el 50% es por afectación ósea (**Sabino *et al*, 2005) (Mercadante *et al*, 1994)**, el 25% por compromiso nervioso y el 3% por afectación de víscera hueca.
- Dolor asociado a los tratamientos, como cirugía, radioterapia y/o quimioterapia, se estima entre un 20-30% (**Hopkins *et al*, 2012) (Bruce *et al*, 2014)**).
- Dolor no relacionado con el cáncer, presente previamente en el paciente o debido a comorbilidades. En la población española, el 29,6% de los pacientes no hospitalizados refiere tener dolor, el 17,6% refiere dolor crónico (**Català *et al*, 2002)**). La prevalencia de dolor de causa no oncológica se estima entre el 2 y el 40% en la población adulta (**Verhaak *et al*, 1998)**).

3.5.2. Duración

- Dolor agudo: limitado en el tiempo, es aquél que dura menos de 3 meses *International Association for the Study of Pain (IASP)*, puede estar relacionado con el diagnóstico o tratamiento del tumor suele ser bien tolerado y el tratamiento analgésico es eficaz. Suele tener escaso componente psicológico.

- Dolor crónico, es la forma más frecuente en pacientes con cáncer, su duración es de semanas o meses, puede deteriorar la actividad física, el apetito, el sueño y el ánimo. Dicha situación se ha evidenciado en estudios que han comparado pacientes con o sin dolor (en la misma situación clínica), aquellos con dolor tenían mayores puntuaciones en escalas de depresión, ansiedad, hostilidad y somatización. Demostrándose también que la mejoría del dolor supone una mejoría en otras áreas y en el estado general de salud **(Grond et al, 1996)**.

3.5.3. Patogenia del dolor

El dolor oncológico presenta varios mecanismos, es importante conocerlos para plantear un diagnóstico y tratamiento adecuado **(Paice et al, 2011) (Dalal et al, 2013)**.

- Dolor nociceptivo, producido por la estimulación directa de los nociceptores o aumento de su sensibilidad, por procesos inflamatorios, los pacientes lo describen como “dolor” o “latido”. Incluye:
 - Somático, producido en la piel muy inervada, o sistema musculoesquelético.
 - Visceral, producido en los órganos internos, como intestino, hígado, etc.
- Dolor neuropático, producido por daño en el sistema neurosensorial, puede estar originado en el sistema nervioso central o en el periférico.
- Dolor mixto, en la mayoría de los casos de dolor oncológico este es el tipo de dolor en los pacientes con cáncer.

Es importante reconocer el dolor neuropático, ya está infradiagnosticado y no reconocido, conocer sus peculiaridades, permite estrategias terapéuticas más específicas **(Fallon, 2013)**. La *International Association for the Study of Pain* (IASP) ha revisado los criterios para la definición de dolor neuropático **(Bennett et al, 2012)**.

Dichos criterios son:

- Distribución neuroanatómica del dolor.
- La historia del paciente o la lesión que presenta es compatible con una lesión del sistema neurosensorial.

- Existen síntomas o signos negativos (por ejemplo, entumecimiento) o positivos (por ejemplo, hiperalgesia, alodinia) en el territorio del dolor. En la tabla 1, se describen las características del dolor neuropático.

Tabla 1. Características del dolor neuropático.

CARACTERÍSTICA	DEFINICIÓN
Alodinia	Dolor causado por el estímulo normalmente no doloroso (roce, cambio de temperatura)
Hiperalgesia	Aumento de la respuesta al dolor (en intensidad y/o duración) a un estímulo normalmente doloroso.
Disestesia	Sensación desagradable dolorosa, producida por un estímulo normal (roce)
Parestesia	Sensación anormal que puede ser espontánea o provocada ("hormigueo", "alfileres y agujas")
Dolor mantenido por el sistema nervioso simpático	Dolor debido a una disfunción del sistema nervioso simpático; a menudo asociada con hinchazón, decoloración, cambios de temperatura, sudoración en la piel y vello en zona donde se localiza el dolor.

El dolor neuropático está presente en pacientes con cáncer entre un 17-47% (**García Paredes *et al*, 2011**) (**Garzón-Rodríguez *et al*, 2013**), puede ser secundario a los tratamientos recibidos tanto quimioterapia (taxanos) como tratamientos biológicos (bortezomib), también a comorbilidades previas del paciente como la diabetes mellitus (**Attal *et al*, 2010**) (**Cleeland *et al*, 2010**), o a compresiones nerviosas directamente por el tumor, como plexopatías secundarias a afectación vertebral o afectación del trigémino (**Vecht, 2000**).

En la tabla 2 se resumen los fármacos antineoplásicos que producen neuropatía (**Esin *et al*, 2014**).

Tabla 2. Fármacos antineoplásicos relacionados con neuropatía. Adaptada de Loprinzi *et al.*

Fármaco	Tipo	Inicio, evolución y recuperación	Incidencia
Cisplatino	Crónico	Años para la recuperación (más del 80%)	40%
Carboplatino	Crónico	1-6 meses del inicio	10-20%
Oxaliplatino	Aguda/crónica Inducida por el frío	Aguda: incluso durante la infusión Crónica: Años para la recuperación (más del 80%)	Aguda inducida por frío 90% Crónica 30%
Taxanos	Crónico, raramente aguda Más frecuente con dosis densas	Comienzo durante semanas El 19% recuperación completa y el 25% no se recuperan. Se asocia a síndrome de dolor agudo asociado a paclitaxel, durante 4-5 días	Paclitaxel 30-50%
Vincristina	Subaguda	Comienza a los tres meses, dosis limitante	30-40%
Vimblastina	Subaguda	Se recupera a los 3 meses del cese del fármaco	
Bortezomib	Subaguda o crónica	Se recomienda reducción de dosis	40%
Talidomida	Dosis dependiente	Se recupera a los dos años o no se recupera	20-70%
Ixabepilona	Subaguda o crónica	Comienzo agudo o subagudo	
Eribulina	Subaguda o crónica	Rápida mejoría en casos leves. Requiere datos a largo plazo	

La neuropatía secundaria a quimioterapia es un área poco conocida, debido a diversas causas:

- Fallo o reticencia en reconocer los síntomas por los médicos.
- Dificultades en el diagnóstico.
- No existe una herramienta universalmente reconocida y hay una falta acuerdo interobservador.
- Reticencia por parte de los pacientes en comunicar los síntomas por miedo a compromiso del tratamiento.
- Opciones limitadas en la prevención y el tratamiento.

El dolor neuropático secundario a quimioterapia está infravalorado e infratratado **(Lavoie et al, 2011) (Piano et al, 2013)**, siendo una importante causa de dolor durante el tratamiento y en los largos supervivientes **(Carozzi et al, 2013)**. Las limitaciones en su valoración y en el tratamiento complican su manejo **(Farquhar-Smith, 2011) (Cleeland et al, 2010) (Wolf et al, 2012) (Coyne et al, 2013) (Smith et al, 2011) (Timmerman et al, 2013)**.

Existen varias herramientas validadas para identificar el dolor neuropático haciendo una evaluación estandarizada de los signos y síntomas **(Bennett et al, 2007)**. Las escalas de dolor neuropático son útiles en pacientes oncológicos, como por ejemplo *Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs* (LANSS) *Pain Scale* **(Bennett et al 2007) (Hardy et al, 2013)**, *Douleur Neuropathique 4 (DN4) scale* **(Bouhassira et al, 2005)** y el cuestionario de detección del dolor “*PainDETECT*” **(Freynhagen et al, 2006)**. Recientemente se han adaptado las guías NeuPSIG a los pacientes oncológicos con dolor neuropático **(Mulvey et al, 2014)**.

Es importante en los pacientes oncológicos reconocer y tratar adecuadamente el dolor irruptivo/incidental, que ha demostrado un valor predictivo de mejoría incluido en el sistema de clasificación de Edmonton **(Neikolaiuk et al, 2005) (Payne, 2007) (Mc Carberg, 2007)**. La definición más extendida lo describe como: “Una exacerbación transitoria del dolor que experimentan pacientes con dolor basal relativamente controlado con tratamiento con opioides. Ocurre espontáneamente o en relación con un estímulo desencadenante predecible o no **(Davies, 2009) (Portenoy et al, 1990)**. Su tratamiento está basado en el adecuado control del dolor de base y el uso de opioides

de acción rápida, sobre todo el fentanilo en diferentes formas farmacéuticas **(Smith, 2012) (Zeppetella et al, 2014) (Portenoy et al, 2010)**.

3.6. Relación entre dolor y cáncer

La presencia de dolor en pacientes con cáncer es un binomio muy frecuente. Esta situación nos obliga a optimizar su conocimiento para poder tratarlo adecuadamente y conseguir los mejores resultados para el alivio del paciente. No sólo es un síntoma frecuente sino que también supone un gran impacto en el paciente y en su calidad de vida **(Marie et al, 2013) (Swarm et al, 2013) (Chang et al, 2006)**.

La persistencia de dolor a pesar de los esfuerzos por tratarlo supone una gran frustración para el paciente, su familia y el profesional que lo trata **(Cleeland et al, 1984)**.

El dolor y el cáncer están relacionados en todos los estadios de la enfermedad **(Greenwald et al, 1987)**. El dolor está presente a lo largo de toda la evolución del paciente oncológico, en el 33% de los pacientes curados, en el 59% de pacientes en tratamiento activo y en el 64% de los pacientes en estadios avanzados. La intensidad con la que se presenta suele ser moderada-severa, con el impacto sobre la calidad de vida que esto supone. Entre el 50-90% de los pacientes con cáncer que presentan dolor requieren tratamiento para el mismo en algún momento de la enfermedad oncológica **(Goudas et al, 2005) (Van den Beuken-van Everdingen et al, 2007)**. El adecuado manejo del dolor en pacientes oncológicos es esencial y debe formar parte del planteamiento terapéutico global, para mejorar la calidad de vida de los pacientes **(Swarm et al, 2013) (Esin et al, 2014)**. El fracaso en el control del dolor puede interferir en el proceso del tratamiento, puede llevar al rechazo del mismo y a un deterioro en la calidad de vida **(Jost et al, 2010)**, sin poder descartar un impacto negativo en los resultados del tratamiento oncológico (eficacia), por falta de adhesión al tratamiento **(Dalal et al 2013)**.

3.7. Incidencia

Los datos de incidencia del dolor en pacientes oncológicos varían en función del tumor primario que presentan, el estadio y los tratamientos que han recibido previamente (**Grond et al, 1996**).

Desde los años setenta *Foley* estudió la incidencia de dolor en la población oncológica del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* de Nueva York, realizó una encuesta a pacientes oncológicos ingresados no postquirúrgicos, de los cuales el 29% presentaban dolor que requería analgésicos. Los tumores de cabeza y cuello fueron los que presentaron mayor incidencia de dolor, llegando hasta el 80%. Aquellos con menor dolor fueron los pacientes con neoplasias hematológicas, el 20% en linfomas y el 5% en leucemias. También intentó profundizar en los pacientes oncológicos ambulatorios, se recogieron 379 pacientes, de los cuales el 38% presentaban dolor y, el 10 % del total se trataba de pacientes en situación terminal en los que la incidencia de dolor llegó al 60% (**Foley, 1979**). Los datos descritos se confirmaron en el estudio realizado por *Daut et al*, en pacientes con cáncer ingresados y ambulatorios para explorar la prevalencia y la intensidad del dolor, recogiendo datos de un total de 667 pacientes durante diez meses. Se incluyeron pacientes oncológicos con dolor por el tumor, por los tratamientos y por otras causas. Presentaban dolor el 6% de los pacientes sin afectación metastásica y el 33% de los pacientes metastásicos. Los tumores con mayor incidencia de dolor fueron próstata y mama, siendo también los más representados en la serie. La intensidad del dolor se midió de 0 a 10 (escala numérica unidimensional), el dolor considerado mayor o igual a 5 suponía una interferencia en las actividades básicas y en el disfrute de la vida. El dolor de intensidad moderada (EVA=5) era más frecuente en cáncer de mama y próstata, ovario, colorrectal y urinario. Se estableció una relación entre la medicación analgésica y la reducción del dolor, medida entre el 0-100%, la mayoría de los pacientes tenían una mejoría del 70%. No se pudo relacionar el porcentaje de mejoría con la intensidad del dolor inicial, ni en los pacientes ambulatorios ni en los ingresados (**Daut et al, 1982**).

3.8. Prevalencia

Conocer la prevalencia del dolor en pacientes con cáncer es complicado, ya que la recogida de datos presenta varios problemas como las diferencias en la definición del dolor y su intensidad, las diferencias en el tipo de paciente y de tumor en el que se recogen, las comorbilidades acompañantes a los pacientes oncológicos (diabetes, polineuropatía previa, dolor crónico previo al cáncer, etc.). Existen grandes interrogantes en este punto, como qué se considera dolor significativo, tampoco está definida la prevalencia de comorbilidades en los pacientes oncológicos. No está implantado el uso de métodos objetivos y reproducibles para medir el dolor en la práctica clínica habitual, siendo una comunicación subjetiva del paciente la herramienta más utilizada, con las enormes limitaciones que eso supone. También es importante tener en cuenta la presencia de dolor crónico en los pacientes supervivientes de cáncer y el impacto en su calidad de vida **(Burton *et al*, 2007) (Levy *et al*, 2008) (Lowery *et al*, 2013)**.

Para tener una aproximación, se realizó una encuesta telefónica entre los años 2006-2007 en 11 países europeos, entre pacientes con dolor y cáncer, alcanzando 5.084 pacientes, de los cuales el 56% presentaron dolor moderado-severo (EVA \geq 5). En una segunda parte de la encuesta se incluyeron 573 pacientes, se obtuvieron datos relacionados con el tratamiento y la calidad de vida, el 77% recibió analgésicos y el 41% tratamiento con opioides mayores. El 69% de los pacientes refirieron dificultades para realizar las actividades de la vida diaria **(Breivik *et al*, 2009)**.

La prevalencia de dolor en la población general española, se investigó en un estudio observacional prospectivo, con 5.000 entrevistas telefónicas, en las cuales refirieron dolor el día anterior el 37,6% de las mujeres y el 21% de los hombres. La localización más frecuente fue en miembros inferiores y en la espalda con un 22,7% y 21,5% respectivamente. En mayores de 65 años la presencia de dolor se elevaba al 42,6%. El 54% refirieron dolor de más de tres meses de evolución, el 61,7% tomaba analgésicos, y hasta el 30% se había automedicado **(Català *et al*, 2002)**.

3.9. Prescripción analgésica

La prescripción analgésica es muy heterogénea, en relación a la disponibilidad de recetas de estupefacientes, el conocimiento por parte del profesional de los diferentes fármacos, posología y efectos secundarios, así como la automedicación por parte del paciente. Otras muchas variables se relacionan con la presencia y severidad del dolor, como la dificultad por parte de los sanitarios de medirlo, la presencia de ansiedad y/o depresión, el soporte familiar y social del paciente (**Breivik et al, 2009**).

3.10. Impacto emocional

El dolor tiene un gran impacto emocional en el paciente como se describe a continuación, que afecta también a su calidad de vida. En el paciente oncológico con dolor, el impacto emocional es multifactorial, relacionado con el dolor, con la presencia de la enfermedad tumoral y su estadio, las comorbilidades psiquiátricas previas y las habilidades emocionales del paciente. Todos estos puntos se definen a continuación.

La angustia está presente en los pacientes con cáncer y se define como “Una experiencia emocional desagradable, multifactorial que se extiende a lo largo de un continuo, desde los sentimientos normales comunes de vulnerabilidad, de tristeza y de miedo que pueden ser incapacitantes como la depresión, ansiedad, pánico, el aislamiento social y las crisis existenciales o espirituales” (**Feldstain et al, 2014**). Ante el cáncer hay diferentes reacciones emocionales, entre ellas la angustia, que se consideran normales. La angustia se considera clínicamente significativa, cuando interfiere con la situación general del paciente, con sus tratamientos o con el cuidado general de su enfermedad oncológica. La importancia clínica de la angustia puede estar influida por múltiples causas relacionadas con la enfermedad (como el tipo de tumor), factores individuales (personalidad) y otros factores como el soporte social. La identificación de pacientes con angustia clínicamente significativa, puede hacer que el tratamiento sea precoz y más eficaz. Explorar la presencia de angustia potencial puede reducir las dificultades a la hora de enfrentarse al cáncer, identificando aquellos pacientes que se pueden beneficiar de recursos adicionales. El uso de herramientas de

detección de angustia en pacientes oncológicos podría mejorar la vivencia del paciente y mejorar la calidad del sistema de salud y el uso innecesario de recursos. En países como Canadá, el uso del Sistema de Clasificación del dolor de Edmonton, aporta información adicional en relación a la situación emocional del paciente y permite al médico el uso de herramientas para su manejo **(Nekolaichuk et al, 2005)**.

La relación entre la intensidad del dolor, la ansiedad y depresión se ha puesto de manifiesto en numerosos estudios, aunque es necesario matizar esta relación de forma más profunda. Establecer la relación entre el dolor oncológico y la depresión es muy complejo. Existen datos que afirman que la inestabilidad emocional puede jugar un papel en la experiencia del dolor en el paciente con cáncer. Se ha observado que en pacientes con cáncer y dolor moderado-severo aparecen síntomas de depresión hasta en un tercio de los pacientes, sin encontrarse diferencias en las medidas de intensidad del dolor. Se evidenciaron cambios en la interpretación del dolor en el grupo de pacientes deprimidos, interfiriendo más con su actividad diaria y su humor. Se plantean diferentes hipótesis a este respecto, como que aquellos pacientes con alteraciones emocionales de base responden peor al tratamiento analgésico o que muchas alteraciones emocionales pueden ocultar el uso de dosis insuficientes o inadecuadas de analgesia **(Kroenke et al, 2010)**.

Hay que poner de manifiesto que los pacientes con cáncer están en riesgo de trastornos psiquiátricos (depresión, riesgo de suicidio, ansiedad y delirio) **(Breibart, 1989) (Breibart et al, 1995) (Massie et al, 1994) (Vyssoky et al, 2015)**. Los factores que favorecen su aparición son: enfermedad avanzada, síntomas físicos no controlados, como el dolor, falta de soporte social o antecedentes de patología psiquiátrica (abuso de sustancias, depresión o trastorno de la personalidad) **(Derogatis et al, 1983)**.

En el paciente con cáncer se juntan múltiples factores estresantes como el miedo a la muerte o al sufrimiento, la dependencia, la discapacidad y la desfiguración, pero dependiendo de la personalidad de base, capacidad de afrontamiento, soporte social y familiar y situación clínica, el nivel de sufrimiento psicológico es muy variable **(Lemay et al, 2011)**. También síntomas como la dificultad respiratoria pueden angustiar tanto a la paciente como a sus cuidadores **(Hui et al, 2013)** (Tabla 3).

Tabla 3. Causas de morbilidad psiquiátrica en pacientes con cáncer, adaptada de Breibart, Massie *et al*, y Vyssoky *et al*.

Relacionadas con el cáncer	Relacionadas con el tratamiento oncológico	Historia psiquiátrica	Situación social
Enfermedad avanzada	Corticoides	Depresión	Vida estresante
Limitaciones funcionales	Opioides	Experiencias	Experiencias
Localización del tumor	Quimioterapia	previas de duelo	familiares con
Síntomas físicos	Radioterapia	Abuso de	cáncer
Situación	Tratamientos	sustancias	Falta de soporte
nutricional/endocrina.	biológicos	Trastornos de	social
Síndrome paraneoplásicos	Antivíricos	ansiedad	
neuroológicos	Antifúngicos	Trastornos	
	Miscelánea	psicóticos	

El 25% de los pacientes con cáncer presentan síntomas mayores de depresión alcanzando hasta el 77% en pacientes con enfermedad avanzada. La presencia de delirio que requiere intervención psiquiátrica varía desde el 25 al 40%, alcanzando hasta el 85% en estadios terminales de la enfermedad. La presencia de dolor duplica la aparición de complicaciones psiquiátricas mayores, sobre todo depresión y estados confusionales. Lo mismo sucede en pacientes con una alta carga sintomática. La depresión en pacientes con cáncer está entre el 20-25% aumentando en pacientes con enfermedad avanzada, alto nivel de discapacidad y dolor (**Massie, 2004**). Los síntomas somáticos son muy inespecíficos, como cansancio, insomnio, pérdida de apetito y de peso (**Castro *et al*, 2009**). Los síntomas psicológicos incluyen, disforia, ideación autolítica, desesperanza, inutilidad y culpa. La historia familiar, o la presencia previa de episodios depresivos pueden hacer sospechar el diagnóstico. Los síntomas deben estar presentes antes del tratamiento dado que hay factores orgánicos que pueden presentarse como una depresión, como el uso de corticoides, algunos quimioterápicos, irradiación holocraneal, complicaciones endocrinas o del sistema nervioso central, así como síndromes paraneoplásicos.

La ansiedad en pacientes con cáncer con o sin dolor, se resume en varios síndromes ansiosos, como ansiedad reactiva relacionada con el estrés del diagnóstico de cáncer o el tratamiento, la ansiedad como la manifestación de un problema médico o psicológico relacionado con el cáncer, como por ejemplo dolor no controlado y los desórdenes de ansiedad crónica, fobias y pánico presentes previamente al diagnóstico de cáncer, que se exacerban **(Breitbart et al, 1995) (Castro et al, 2009)**. El tratamiento de los diferentes escenarios pasa por benzodiazepinas, técnicas de relajación o combinaciones de ambas. La existencia de situaciones orgánicas que aparecen en relación con el cáncer como el dolor, se deberían tratar de forma específica.

El manejo es multidisciplinar, con psicoterapia, técnicas cognitivo-conductuales y antidepresivos y / o ansiolíticos. Las intervenciones psicoterapéuticas han demostrado reducir el sufrimiento y la ansiedad en pacientes con cáncer, tanto de forma individual como en grupo **(Spiegel, et al 1981) (Spiegel et al 1983) (Mustafa et al, 2013)**.

El delirio y otras alteraciones orgánicas ocurren aproximadamente en el 20-25% de los pacientes con cáncer ingresados y es la segunda causa de diagnóstico psiquiátrico relacionado con estos pacientes **(Massie et al, 1992)**, hasta el 85% de los pacientes en situación terminal presentaban delirio en un estudio realizado a principios de los noventa. Se define como un cuadro de disfunción cerebral global sin etiología específica, caracterizado por trastornos concurrentes en diferentes funciones, incluyendo, el nivel de conciencia, atención, pensamiento, percepción, emociones, memoria, comportamiento psicomotor y en el sueño, el ritmo sueño y vigilia. Aparece desorientación fluctuante, con exceso o defecto de los síntomas anteriores, así como la aparición aguda y abrupta de los síntomas es típico del delirio. Se considera un cuadro reversible, incluso en pacientes en situación terminal. Los factores de riesgo para el desarrollo de delirio son, uso de morfínicos a dosis altas, edad mayor de 65 años y deterioro de la función renal. Algunos quimioterápicos se relacionan también con la aparición de delirio, como, metrotexate, fluoruracilo, vincristina, vimblastina, bleomicina, carmustina, procarbazona, cisplatino, asparraginasa y corticoides **(Breitbart et al, 1995)**. El tratamiento del delirio en pacientes oncológicos pasa por mejorar la causa subyacente, como alteraciones metabólicas o el ajuste de dosis de la analgesia en caso de dosis altas o la rotación si fuera necesario.

3.11. Comunicación del dolor

El conocimiento de las diferencias comunicadas en el alivio del dolor entre el paciente y el personal sanitario (médicos y enfermeras) es un punto importante a explorar. La mayoría de los especialistas en dolor oncológico opinan que los pacientes están infratratados e inciden en la necesidad de educar a los pacientes para comunicar la intensidad de su dolor, así como el grado de alivio. Es necesario extender el uso de medidas homogéneas y estandarizadas, que nos permitan aplicar el método científico en el estudio del dolor, lo que permitiría la monitorización de la eficacia de los distintos tratamientos y establecer objetivos de control analgésico individualizados.

En encuestas realizadas en pacientes con dolor oncológico, la mitad de los pacientes refirieron un alivio de más del 70%, con la medicación analgésica pautada. Aunque en ocasiones el paciente vive el dolor como producto inevitable de la enfermedad y de los tratamientos para la misma.

La comunicación del dolor tiene diferentes significados para el paciente, hay pacientes que exageran la comunicación del dolor, y otros que no lo comunican para evitar analgésicos, la evolución de la enfermedad tumoral es el principal problema y unen la evolución del dolor a la evolución de la enfermedad. La comunicación con pacientes en tratamiento oncológico con intención paliativa es muy compleja, puede influir en el manejo del dolor, es muy importante transmitir al paciente y sus cuidadores las opciones disponibles y su posible eficacia (**Clayton *et al*, 2008**).

3.12. Dolor y calidad de vida

Es fundamental conocer las definiciones de calidad de vida y calidad de vida relacionada con la salud. Según la OMS, define calidad de vida como “una percepción individual de su posición en la vida en el contexto cultural y sistema de valores en el cual vive y se relaciona con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones. Es un concepto muy amplio influenciado por el estado de salud de la persona, el estado psicológico, creencias personales, relaciones sociales y su relación con las características más destacadas de su entorno”.

En un ámbito clínico la calidad de vida se expresa en calidad de vida relacionada con la salud, el modo en que el bienestar físico, emocional y social se ve afectado por la enfermedad y su tratamiento **(Moinpour, 1993)**. La calidad de vida relacionada con la salud es un concepto multidimensional y los aspectos relevantes pueden cambiar dependiendo del estudio; lo más frecuente es medir la situación física, el bienestar emocional y la situación social. Es una medida subjetiva que depende de una percepción individual del impacto de la enfermedad y/o el tratamiento en el estado de salud **(Calvert et al, 2003)**.

La calidad de vida es un concepto subjetivo multidimensional que pone problemas psicosociales en consideración con los síntomas físicos experimentados por los pacientes, como el dolor **(Movsas et al, 2003)**.

Las intervenciones terapéuticas pueden mejorar la calidad de vida relacionada con la salud, mejorando los síntomas o empeorarla por los efectos secundarios. La medida de la calidad de vida relacionada con la salud cada vez cobra más importancia en los resultados de la investigación clínica, sobre todo en los ensayos clínicos fase III, diseñados para evaluar la eficacia de un tratamiento y su aprobación por las entidades reguladoras. Su uso en la práctica clínica no es habitual, a pesar de su utilidad en la mejora de la calidad de la interacción médico-paciente y mejorar la toma de decisiones. En una revisión reciente llevada a cabo por la *Sociedad Europea de Oncología Médica* (ESMO), se pone de manifiesto que en el 50% de los estudios publicados en cáncer en relación a fármacos en experimentación y a investigación clínica, hay datos de calidad de vida en su diseño y sólo en el 20% de los mismos se publican los datos de calidad de vida asociados a los resultados del trabajo. Estos datos no publicados podrían ser útiles para los pacientes, médicos y agencias reguladoras **(Schandelmaier et al, 2015)**.

Si la enfermedad es potencialmente curable, el principal objetivo es la supervivencia, pero hay que tener en cuenta la calidad de vida del paciente durante ese tiempo. El estudio de la calidad de vida relacionada con la salud a largo plazo, puede identificar problemas tardíos como secuelas del tratamiento o dificultades en la integración social, secundaria al tratamiento o a la enfermedad. Es por ello que surge la necesidad de completar estudios de calidad de vida en pacientes con cáncer con larga

supervivencia, que sobre todo se están realizando en cáncer de mama y cáncer de próstata (**Sanson-Fisher *et al*, 2010**). La identificación de supervivientes de cáncer que se pueden beneficiar de intervenciones especiales para mejorar la calidad de vida a largo plazo es muy importante. En pacientes con enfermedades crónicas, sin curación los objetivos son reducir la progresión de la enfermedad, reducir la severidad de la enfermedad y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud, durante el tratamiento y *a posteriori* (**Keenan *et al*, 2008**).

El término calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) está cobrando importancia como un objetivo clínico subjetivo en los estudios clínicos que miden los resultados en pacientes con cáncer (**Moinpour, 1993**) (**Osoba, 2011**). Este término unifica todos los factores que influyen en el manejo del dolor desde el punto de vista del paciente. Este tipo de medidas nos permite conocer aquellos resultados que son relevantes para el paciente y que son herramientas válidas, seguras y sensibles en la investigación clínica. Estas medidas proporcionan información muy útil en la toma de decisiones clínicas (**Calvert *et al*, 2003**) (**Efficace *et al*, 2003**). El uso de instrumentos estandarizados para medir el efecto de la intervención a través del tiempo, (por ejemplo, la CVRS) podrían ser muy útiles y prácticos a la hora de monitorizar los resultados de las intervenciones terapéuticas en la práctica clínica habitual (**Dawson *et al*, 2010**) (**Langendijk *et al*, 2001**).

Es evidente el impacto que produce el dolor en el paciente con cáncer en diferentes aspectos que deterioran su calidad de vida, no sólo aquellos relacionados con la salud. El manejo del dolor en el paciente oncológico en los momentos finales de la vida es fundamental y para conseguir este objetivo la mejora de los cuidados paliativos ha sido estudiada con bastante evidencia al respecto (**Lorenz *et al*, 2008**). El control del dolor en pacientes con cáncer en su domicilio es posible, siguiendo las pautas de la OMS, por parte de las unidades domiciliarias (**Mercadante, 1999**) (**Agra *et al*, 1999**).

3.13. Medición del dolor oncológico

El dolor es un fenómeno complejo y multifactorial, en pacientes con cáncer la complejidad aumenta ya que existen muchos factores que dificultan su medición

(Auret et al, 2013). Dado que se trata de una vivencia única y personal la comunicación entre el paciente y el médico debe seguir unas pautas que permitan medir el dolor de la forma más objetiva posible, que permita establecer el tratamiento más adecuado y valorar la mejoría con la misma herramienta. El diseño de estas herramientas permite el uso de ensayos clínicos diseñados para medir la eficacia de tratamientos analgésicos u otro tipo de intervenciones en el control analgésico **(Dworkin et al, 2008)**. El dolor es un concepto multidimensional, las diferentes dimensiones, psicológica, sensorial, afectiva, cognitiva, conductual y sociocultural deben ser integradas en la evaluación del tratamiento del dolor. Los análisis psicométricos son necesarios para identificar instrumentos para evaluar el tratamiento analgésico en pacientes con cáncer en diferentes situaciones **(de Wit et al, 1999)**.

Se han descrito múltiples escalas y cuestionarios para medir de forma objetiva la intensidad del dolor, así como otras situaciones que determinan el tratamiento a administrar y la respuesta al mismo, como la depresión, ansiedad, impacto en el sueño, calidad de vida y calidad de vida relacionada con la salud, que reflejan la importancia para el paciente.

La cuantificación del dolor es muy importante sobre todo para medir la eficacia, pero se deben reflejar aspectos cualitativos del dolor, como sus características, duración, localización, causas de empeoramiento o alivio, así como los desencadenantes **(Knudsen et al, 2009)**. Las escalas de medida sirven tanto para medir la intensidad del dolor como la calidad de la analgesia. A continuación se resumen las más utilizadas, y las utilizadas en nuestro estudio.

- Escalas unidimensionales: intentan medir exclusivamente la intensidad del dolor (cuantitativas) (Figura 2) **(Serrano-Atero, 2002)**
 - Escala simple descriptiva verbal del dolor: se define la intensidad del dolor como leve-moderado-grave.
 - Escala numérica de la intensidad del dolor: en la que 0 “no dolor” y 10 “dolor más fuerte” **(Farrar et al, 2001)**.
 - Escala Visual Analógica (EVA): el paciente debe referirse a su dolor señalando en la escala una de las caras, que reflejan desde una sonrisa, hasta una cara de desesperación y llanto. El profesional sanitario lo

traducirá a un número que indica la intensidad del dolor (**Knudsen et al, 2009**).

Figura 2. Escalas unidimensionales. Serrano-Atero et al.

Escala numérica: (0= Ausencia de Dolor, 10= Dolor de Máxima Intensidad)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Escala Descriptiva Verbal: elegir la categoría que más se ajuste a la intensidad actual del dolor.

Ausencia de Dolor

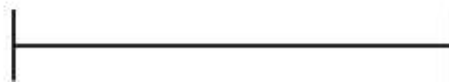
Dolor Leve

Dolor Moderado

Dolor Intenso

Escala Analógica Visual (VAS): marcar con una X el lugar que corresponda a lo largo de la línea.

Ausencia de Dolor



Dolor Insoportable



- Escalas multidimensionales: son las más recomendadas en la aproximación al estudio del dolor oncológico, tanto en el estudio de su prevalencia como en los estudios de intervención en el dolor (tratamientos analgésicos, terapias psicológicas, etc.). Pero el uso de estas escalas en la práctica clínica habitual es difícil por el tiempo que requiere su cumplimentación y no todo el personal sanitario está entrenado para ello. Son escalas cuantitativas y cualitativas. Las más importantes y validadas son las siguientes:

- Cuestionario breve del dolor (CBD) (**Cleeland et al, 1994**): (*Wisconsin Brief Pain Inventory: BPI*), es un cuestionario autoadministrado, validado en castellano (**Badia et al, 2003**) (**de Andrés Ares et al, 2014**) (**Kroenke et al, 2012**) y de fácil comprensión que contiene dos dimensiones:

- Intensidad del dolor. Contiene 4 ítems: Peor dolor, menor dolor, dolor medio y dolor ahora.
- Interferencia del dolor en las actividades de la vida del paciente. Tiene 7 ítems: interferencia con las relaciones sociales, disfrute

de la vida, estado de ánimo, sueño, deambulaci3n, actividades generales y trabajo.

Cada uno de los ítems se evalúa desde la experiencia durante la semana previa, mediante una escala numérica que va de 0 (ausencia de dolor/sin interferencia en la vida diaria) a 10 (peor dolor imaginable/afectaci3n máxima en la vida diaria). Los 11 ítems proporcionan dos puntuaciones resumen para cada dimensi3n. Adem3s el cuestionario consta de 15 ítems adicionales, no incluidos en ninguna de las dimensiones anteriores, que evalúan el nivel de alivio, el tratamiento para el dolor que se proporciona al paciente, la localizaci3n del dolor, descripci3n de las causas del dolor y si el paciente ha sentido dolor distinto a los dolores comunes.

El cuestionario breve del CBD (*BPI-SF “short form”*) mantiene las dos dimensiones, intensidad del dolor e interferencia del dolor en las actividades de la vida del paciente con todos sus ítems, pero se evalúan las variables teniendo en cuenta las 24 horas anteriores, en vez de los 7 días anteriores. Esta es la versi3n que se utiliz3 en este trabajo.

Existen sub-escalas disponibles para la severidad del dolor y escalas de interferencia del dolor **(Cleeland, 2009) (Holen et al, 2008)**. Se ha utilizado tanto en pacientes con c3ncer en tratamiento activo, como en pacientes en unidades de cuidados paliativos **(Twycross et al, 1996)**.

- *The Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP)*, fue definido inicialmente en su formato extendido en unidades de cuidados paliativos de Canadá, en pacientes ingresados, se trata de un sistema simple que requiere el mínimo esfuerzo y concentraci3n por parte del paciente **(Bruera et al, 1991)**. Inicialmente este sistema constaba de siete ítems, que incluían escalada lenta de opioides y el concepto de tolerancia, así como el mecanismo del dolor (somático, neuropático,

mixto), presencia o no de dolor incidental, sufrimiento emocional, deterioro cognitivo y/o antecedentes de enolismo o adicción. El uso de este sistema, no solo ayuda al manejo de los pacientes, sino también a conocer la epidemiología de los síntomas asociados a los pacientes con cáncer, como su impacto emocional. El uso de esta herramienta permite la comparación entre poblaciones de pacientes con cáncer en estudios de investigación. En múltiples estudios el Sistema de Edmonton ha demostrado valor predictivo en el control del dolor, sobre todo en pacientes con enfermedad avanzada. Dadas las características del mismo, brevedad y sencillez, se puede utilizar en la práctica clínica habitual (**Chang et al, 2000**). En posteriores revisiones se desarrolló el *rESS (Revised Edmonton Staging System)*, que tras compararlo con el sistema inicial demostró mayor valor predictivo y una reproductividad moderada-alta inter-entrevistador (**Fainsinger et al, 2005**). El uso de este sistema de clasificación, fue revisado en el año 2005 por un panel de expertos (**Nekolaichuk et al, 2005**), para validar el sistema en pacientes oncológicos con dolor. Se eliminaron los términos de tolerancia a opioides y escalada lenta de opioides (la dosis media de morfina), utilizados en la definición inicial de *Bruera E.*, que complicaba la cumplimentación y no tenía valor predictivo de control del dolor.

Clasifica el dolor en cinco categorías de dolor:

- Mecanismo del dolor:
 - Dolor visceral, óseo, de partes blandas (somático).
 - Dolor neuropático o mixto.
- Dolor incidental: presencia o ausencia.
- Sufrimiento emocional: presencia o ausencia del mismo.
- Deterioro cognitivo.
- Antecedentes de enolismo y/o adicción.

Este sistema clasifica en 2 grupos o estadios, la existencia de al menos un factor del estadio II, clasifica al paciente como de mal pronóstico, para el control del dolor (Tabla 4):

Tabla 4. Clasificación de Edmonton-revisada

ESTADIO I	ESTADIO II
Dolor visceral, óseo o de partes blandas	Dolor neuropático, mixto o desconocido
Dolor no incidental	Dolor incidental
No sufrimiento emocional	Sufrimiento emocional
No deterioro cognitivo	Deterioro cognitivo
No antecedentes de enolismo y/o adicción	Antecedentes enolismo y/o adicción

La hipótesis que plantea este sistema de estadificación del dolor es que aquellos pacientes con síndromes dolorosos más complejos (estadio II), requieren mayor tiempo para obtener la mejoría, regímenes analgésicos más complicados, así como dosis más altas de opioides, con las posibles complicaciones y efectos secundarios asociados.

Una vez establecidos los ítems a estudiar, la validez interna, la reproducibilidad inter-observador a nivel local, se amplió el estudio para conocer la validez predictiva a nivel internacional con una muestra heterogénea en pacientes con cáncer avanzado (**Fainsinger et al, 2010**). Se reclutaron 1100 pacientes en unidades de cuidados paliativos de Canadá, Nueva Zelanda, Australia, Irlanda e Israel. Se obtuvieron cada día, el valor medio del dolor del paciente, el número de episodios de dolor incidental tratados con analgesia, la medicación adyuvante y opioides administrados hasta el final del estudio (por alta, control del dolor o muerte). El 86% de los pacientes que presentaban algún factor de mal pronóstico pertenecían al estadio II. Los pacientes con dolor neuropático, dolor incidental, sufrimiento psicológico o mayor intensidad en la valoración inicial, necesitaron más medicación adyuvante y mayores dosis de opioides finales, pero aquellos con antecedentes de conducta adictiva, sólo requirieron mayor dosis final

de opioides. El déficit cognitivo requirió menos días para estabilizar el control del dolor, menos adyuvantes y menor dosis final de opioides. En conclusión el ECS-CP en consonancia con los estudios previos puede predecir la complejidad del dolor en diferentes ámbitos sanitarios **(Nekolaichuk et al, 2008)**. También se ha validado este sistema de clasificación en estudios multicéntricos internacionales, demostrando su validez **(Nekolaichuk et al, 2013)**. En nuestro estudio se ha utilizado la Escala de Edmonton original, tema que será revisado en la discusión.

- *McGill Pain Questionnaire (MPQ)*: es un instrumento de medida del dolor muy extendido y validado en múltiples idiomas. Consiste en 78 adjetivos agrupados en 20 categorías, en cada una, los adjetivos están ordenados de menor a mayor intensidad. Se dividen en categorías con cuatro dimensiones: sensorial, afectiva, cognitiva y miscelánea. El paciente elige un adjetivo de cada categoría que describe un aspecto de su dolor actual y la puntuación obtenida en cada dimensión se obtiene sumando los valores de clasificación de los adjetivos seleccionados. La puntuación total se obtiene sumando las puntuaciones en las cuatro dimensiones, y también se obtiene el total de adjetivos. Por último, una clasificación de la actual intensidad del dolor se hace en una escala de cinco puntos. Estudios con este instrumento han demostrado que los factores derivados reflejan cualidades sensoriales específicas y combinaciones de dimensiones emocionales y sensoriales. Esta herramienta también se ha utilizado para evaluar perfiles de puntuación distintos de acuerdo con la naturaleza del dolor **(Melzack, 1975)**. Por ejemplo, los pacientes con dolor agudo tienden a usar palabras más sensoriales, pero los pacientes con dolor crónico tienden a usar subgrupos de palabras más afectivos y de reacción. El *MPQ* ofrece un enfoque metodológico para evaluar los componentes afectivos, evaluativos y sensoriales del dolor. Pero tiene varios inconvenientes, puede ser más difícil y engorroso de completar para los pacientes que otras herramientas de evaluación del dolor, y puede tener limitaciones lingüísticas. Se muestra en la figura 3.

Figura 3. Cuestionario McGill

FIGURE 10-2 The McGill Pain Questionnaire

Part 1 Where Is Your Pain?

Please mark on the drawing below, the areas where you feel pain. Put E if external, or I if internal, near the areas which you mark. Put EI if both external and internal.

Part 2 What Does Your Pain Feel Like?

1 Flickering Quivering Pulsing Throbbing Beating Pounding	2 Jumping Flashing Shooting	3 Pricking Boring Drilling Stabbing Lancinating	4 Sharp Cutting Lacerating
5 Pinching Pressing Gnawing Camping Crushing	6 Tugging Pulling Wrenching	7 Hot Burning Scalding Searing	8 Tingling Itchy Smarting Stinging
9 Dull Sore Hurting Aching Heavy	10 Tender Taut Rasping Splitting	11 Tiring Exhausting	12 Sickening Suffocating
13 Fearful Frightful Terrifying	14 Punishing Grueling Cruel Vicious Killing	15 Wretched Blinding	16 Annoying Troublesome Miserable Intense Unbearable
17 Spreading Radiating Penetrating Piercing	18 Tight Numb Drawing Squeezing Tearing	19 Cool Cold Freezing	20 Nagging Nauseating Agonizing Dreadful Torturing

Part 3 How Does Your Pain Change With Time?

1. Which word or words would you use to describe the pattern of your pain?

1 Continuous Steady Constant	2 Rhythmic Periodic Intermittent	3 Brief Momentary Transient
------------------------------------	--	-----------------------------------

2. What kind of things relieve your pain?

3. What kind of things increase your pain?

Part 4 How Strong Is Your Pain?

People agree that the following 5 words represent pain of increasing intensity. They are:

1 Mild	2 Discomforting	3 Distressing	4 Horrible	5 Excruciating
--------	-----------------	---------------	------------	----------------

To answer each question below, write the number of the most appropriate word in the space beside the question.

- Which word describes your pain right now? _____
- Which word describes it at its worst? _____
- Which word describes it when it is least? _____
- Which word describes the worst toothache you ever had? _____
- Which word describes the worst headache you ever had? _____
- Which word describes the worst stomach-ache you ever had? _____

Source: Reprinted from *McGill Pain Questionnaire from PAIN*, VI: 277-299, © 1975 with permission from International Association for the Study of Pain.

- *Memorial Pain Assessment Card (MPAC)*: es una herramienta diseñada para medir la potencia relativa de nuevos analgésicos y de analgésicos ya utilizados, para lo que ha demostrado validez, reproductibilidad, eficiencia y sensibilidad. La MPAC consiste en 3 escalas visuales analógicas (EVA) que miden intensidad del dolor, mejoría del dolor y del humor. También un conjunto de descriptores de la severidad del dolor adaptados desde la escala de clasificación de *Tursky*. La tarjeta mide 8.5 por 11 pulgadas, el paciente puede ver las cuatro caras sin problemas. Tres lados están impresos con EVAs de 100 mm, en el cuarto lado están

expuestos los adjetivos de *Tursky*. La primera EVA es la de la intensidad, en los extremos aparece “menor dolor posible” y en el otro extremo “peor dolor posible”, el paciente indica de forma subjetiva la impresión de la intensidad de su dolor. La puntuación de esa escala se mide obteniendo la distancia en milímetros de la marca que realiza el paciente. Los adjetivos descriptores del dolor de *Tursky*, van desde “no dolor” a “dolor enloquecedor”, están impresos en la tarjeta y el paciente debe rodear con el círculo el adjetivo que describe mejor la experiencia de la severidad de su dolor. La tercera parte de la tarjeta define la mejoría del dolor tras la intervención terapéutica más reciente. La cuarta cara mide a través de una EVA la experiencia subjetiva del humor del paciente, el paciente es interrogado acerca de la situación actual de sus sentimientos, se enmarca la EVA entre “peor humor” y “mejor humor”. Las instrucciones para la realización de esta escala son simples y fácilmente cumplimentables. Se rellena en muy poco tiempo y no requiere un entrenamiento especial.

MPAC ha sido comparado con otras herramientas como MPQ, *The Profile of Mood Questionnaire* (un instrumento estandarizado que mide seis dimensiones del humor, reflejando el grado y tipo de sufrimiento psicológico), *The Hamilton Rating Scale for Depression* (una escala valorada por un entrevistador, que evalúa diecisiete síntomas clínicos de depresión) y *The Zung Anxiety Scale* (una escala estandarizada auto-cumplimentable, que evalúa la presencia y severidad de varios síntomas de ansiedad). Tanto MPAC como MPQ facilitan medidas equivalentes en relación a la dimensión de la intensidad del dolor. Sin embargo las medidas cognitivas del MPQ no se correlacionan con ninguna de las medidas del MPAC, lo que sugiere que la vivencia cognitiva del dolor puede ser independiente de las experiencias relacionadas con la intensidad del dolor, la mejoría del mismo y los cambios en el humor que puede producir. Estas comparaciones ponen de manifiesto que el uso de EVA en la dimensión del humor dentro de MPAC puede ser una

aproximación global al sufrimiento psicológico antes que un efecto relacionado con el dolor. Para una aproximación más cercana a la vivencia del sufrimiento psicológico del paciente se obtiene con la MPQ. Las percepciones de la intensidad del dolor y de su alivio tienen pesos diferentes en el sufrimiento psicológico, esas diferencias tienen un importante significado, tanto clínico como teórico. Aunque la intensidad del dolor tiene un papel importante en el sufrimiento, la percepción por parte del paciente de no alivio del dolor, puede tener más peso desde el punto de vista psicológico.

En resumen, MPAC proporciona información válida, multidimensional para la evaluación del dolor y del sufrimiento en el paciente oncológico, distinguiendo intensidad del dolor, alivio del mismo y haciendo una valoración general del sufrimiento psicológico. Es fácil de administrar, rápida, sin interrupciones y reproducible.

Las herramientas más utilizadas en ensayos clínicos y en la evaluación clínica de los pacientes son el BPI y la MPAC.

Esta escala fue validada en castellano en 2009 (**Escobar et al, 2009**), a través de un estudio prospectivo de 34 pacientes, con reproductibilidad, y validación interna y externa (*McGill Pain Questionnaire, MPQ; Profile of Mood States, POMS; Hamilton Depression Scales, HDRS; and Zung Anxiety Scale, ZAS*) (Figuras 4 y 5).

Figura 4. Memorial Pain Assesment Card (MPAC): Versión inglés

<p>Pain Scale</p> <p>Least possible pain ----- Worst possible pain</p> <p>1</p>	<p>Moderate Strong</p> <p>Just noticeable</p> <p>Weak Excruciating</p> <p>No pain</p> <p>Severe Weak</p> <p>2</p>
<p>Relief Scale</p> <p>No relief of pain ----- Complete relief of pain</p> <p>3</p>	<p>Mood Scale</p> <p>Worst mood ----- Best mood</p> <p>4</p>

Figura 5. Memorial Pain Assesment Card (MPAC): Versión en castellano

<p>Escala del dolor</p> <p>El mínimo dolor posible ----- El máximo dolor posible</p> <p>1</p>	<p>Moderado Fuerte</p> <p>Apenas perceptible</p> <p>Leve Insoportable</p> <p>Sin dolor</p> <p>Intenso Débil</p> <p>2</p>
<p>Escala del alivio del dolor</p> <p>Ningún alivio del dolor ----- Alivio completo del dolor</p> <p>3</p>	<p>Estado de ánimo</p> <p>El mejor estado de ánimo ----- El peor estado de ánimo</p> <p>4</p>

- *Memorial Symptom Assesment Scale (MSAS)*: es una herramienta validada en diferentes tipos de tumores y con reproductibilidad segura. Clasifica a los pacientes ofreciendo información multidimensional en relación a un grupo de síntomas comunes. Un total de treinta y dos síntomas físicos y psicológicos son caracterizados por intensidad, frecuencia y sufrimiento. La escala general se subdivide en, un *Global*

Distress Index (MSAS-GDI), una escala de diez ítems refleja los síntomas generales del sufrimiento. Dos subescalas separadas reflejan el sufrimiento físico (*MSAS-Phys*) y el sufrimiento psicológico (*MSAS-Psych*). Permite medir a la vez el dolor y otros síntomas de sufrimiento psicológico. No es una escala específica para el dolor (**Cleeland et al, 2000**).

- *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC-QLQ-C30)*: Dentro del cuestionario de calidad de vida se incluyen preguntas específicas en relación con el dolor, miden la intensidad del dolor y su interferencia con la funcionalidad del paciente. Se trata de una escala verbal de cuatro niveles (nada, un poco, bastante, muchísimo) midiendo la presencia del dolor y su interferencia con la actividades diarias. Las respuestas se suman y se transforman en una escala de severidad del dolor del 0 al 100. La puntuación global obtenida representa mejor la experiencia del dolor oncológico, en vez de la intensidad del dolor exclusivamente. A lo largo de múltiples estudios esta escala predice el estado funcional, la toxicidad y la respuesta a la quimioterapia. Debido a su complejidad por el gran número de escalas, el tiempo que requiere y la atención y concentración por parte del paciente, es poco útil como herramienta de medida rutinaria. Este cuestionario se ha utilizado también con modificaciones en pacientes con cáncer avanzado, el EORTC QLQ-C15-PAL, con buena concordancia en este subgrupo de pacientes (**Cassie et al, 2012**).
- *EuroQoL-5D (EQ-5D)*, no es específica de pacientes con cáncer. El EQ-5D es un instrumento genérico de medición de la CVRS que puede utilizarse tanto en individuos relativamente sanos (población general) como en grupos de pacientes con diferentes patologías, su uso en pacientes con cáncer se ha validado en múltiples estudios. En este tipo de pacientes es fundamental analizar la calidad de vida. Los pacientes oncológicos con dolor son un grupo muy heterogéneo en cuanto a tipo de cáncer, edad,

comorbilidades y tratamiento, la intención es conocer el estado de salud general, que pueda ser utilizado en poblaciones amplias. Por ese motivo se utiliza en este estudio el EuroQol-5D (EQ-5D) (**EuroQoL, 1990**). Para la medición de la CVRS se requieren cuestionarios sólidos, que puedan administrarse de manera rápida y sencilla, con resultados a la vez fiables y válidos. Este cuestionario fue diseñado para que pudiera ser administrado en condiciones muy variadas (por correo, teléfono, auto-administrado o por entrevista personal). Además de la medición de la salud en dimensiones físicas, psicológicas y sociales, propósito fundamental de los instrumentos de CVRS y de este cuestionario es poder optimizar la asignación de recursos sanitarios. Otros instrumentos de este tipo son el *Quality of Well-Being Scale*, el *Health Utilities Index* o el *15-D6*. Sin embargo, el EQ-5D es el único que ha sido adaptado y validado para su uso en España (**Badia et al, 1999**). Además permite analizar la eficacia y efectividad de las intervenciones sanitarias. Proporciona una descripción sencilla y un único valor numérico para el estado de salud, que puede utilizarse tanto en la valoración clínica y económica de los sistemas sanitarios. El sistema descriptivo de EQ-5D mide la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en 5 dimensiones (Figura 6):

- Movilidad
- Cuidado personal
- Actividades cotidianas
- Dolor/Malestar
- Ansiedad/Depresión

Cada una tiene tres posibles respuestas:

- Sin problemas
- Algunos problemas
- Muchos problemas

Esta información se refiere al día de la entrevista, es decir, el paciente refleja su estado de salud en el momento de la entrevista. La dimensión del EQ-5D, los niveles de gravedad se codifican con un 1 si la opción de respuesta es “no (tengo) problemas”; con un 2 si la opción de respuesta es “algunos o moderados problemas”; y con un 3 si la opción de respuesta es “muchos problemas”. El paciente se clasifica así mismo en uno de los 245 posibles estado de salud que define este instrumento (la pérdida de conciencia y la muerte son los últimos estados que se han añadido). La combinación de los valores de todas las dimensiones genera números de 5 dígitos, que son estados de salud posibles. Por ejemplo, un individuo que señale que no tiene problemas para caminar (1), no tiene problemas con el cuidado personal (1), tiene algunos problemas para realizar sus actividades cotidianas (2), tiene moderado dolor o malestar (2) y está ansioso o deprimido (2), se ubica en el estado de salud 11222.

El EQ-5D también cuenta con una EVA vertical de 20 centímetros, milimetrada (Figura 5), que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). El individuo debe marcar el punto en la línea vertical que mejor refleje la valoración de su estado de salud global en el día en el que completa el cuestionario. Su uso proporciona una puntuación complementaria al sistema descriptivo de la autoevaluación del estado de salud del individuo.

Los diferentes estados de salud se pueden convertir en una puntuación o índice (Índice EQ-5D) mediante la aplicación de una fórmula que une los valores o pesos sociales a cada nivel en cada dimensión. En nuestro estudio se utilizaron los valores de la población general española para la calcular la puntuación del índice (**Herdman *et al*, 2001**). El índice oscila entre el valor 1 (mejor estado de salud) y el 0 (la muerte), aunque existen valores negativos para el índice, correspondientes a aquellos estados de salud que son valorados como peores que la muerte.

El índice de valores de preferencias para cada estado de salud se obtienen a partir de estudios en población general o en grupos de pacientes en los cuales se valoran varios de los estados de salud generados por el EQ-5D utilizando una técnica de valoración como el *time trade-off*. Se aplica en relación a la población española. Tomo un ejemplo literal de Herdman M et al. *“Para calcular el valor de cualquier estado de salud, primero, se asigna el valor de 1 al estado 11111 (sin problemas de salud en ninguna dimensión). Si el estado es distinto al 11111, se resta el valor de la constante (Tabla 5). Posteriormente, si hay problemas de nivel 2 en una determinada dimensión, se resta el valor correspondiente a cada dimensión. Se sigue el mismo procedimiento cuando hay problemas de nivel 3, aunque multiplicando previamente el valor de la dimensión con problemas por 2. Por último, el coeficiente que corresponde al parámetro N3 –un parámetro que representa la importancia dada a problemas de nivel 3 en cualquier dimensión– se resta una sola vez cuando existe al menos una dimensión con problemas de nivel 3. Por ejemplo, en el caso del estado de salud 13111 se partiría del valor 1 y se restaría la constante y 0,2024 (0,1012x2) por haber problemas de nivel 3 en la dimensión de cuidado personal (Tabla 5). Además, se le restaría el parámetro N3, lo que finalmente daría un índice de 0,4355 (0,4355 = 1 – 0,1502 – 0,2024 – 0,2119)”*.

Tabla 5. Coeficientes para cálculo de tarifa EQ-5D

COEFICIENTES PARA EL CÁLCULO DE LA TARIFA SOCIAL DE VALORES PARA EL EQ-5D EN ESPAÑA.	
PARÁMETRO	COEFICIENTE
Constante	0,1502
Movilidad	0,0897
Cuidado personal	0,1012
Actividades cotidianas	0,0551
Dolor/Malestar	0,0596
Ansiedad/depresión	0,0512
N3	0,2119

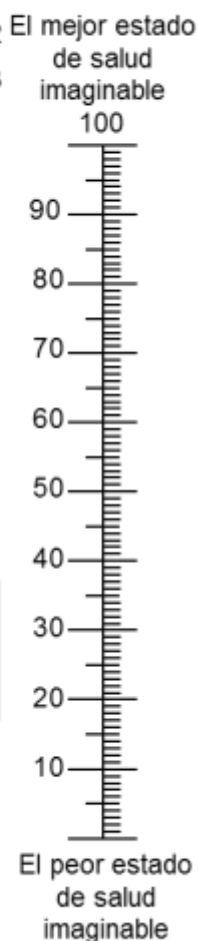
La introducción de los distintos coeficientes permite valorar las diferentes mejoras en las dimensiones, por ejemplo, una mejora en la dimensión del dolor, no puede tener el mismo valor que una mejora en las actividades cotidianas. Hecho que en ocasiones se modifica según los diferentes tipos de poblaciones.

De esta manera, se cuenta con un índice que puede utilizarse directamente o combinarse con los años de vida para calcular AVAC (años de vida ajustados por calidad), útiles como indicador del resultado de intervenciones y, si además se calculan costes, para estudios de coste-efectividad o coste-utilidad.

El diseño inicial del EQ-5D, fue para que fuera autoadministrado, el sujeto a estudio leería, interpretaría y respondería a las diferentes partes del cuestionario (Figura 6). Este método es el preferido cuando se utiliza dentro de los estudios clínicos. Pero también se puede administrar como entrevista personalizada o telefónica. Existiendo pocas diferencias en las puntuaciones obtenidas, una vez introducidas ligeras modificaciones en la formulación y administración de las preguntas.

Figura 6. Cuestionario EQ-5D

EuroQoL – 5D		
Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY		
Movilidad		
No tengo problemas para caminar	<input type="radio"/>	1
Tengo algunos problemas para caminar	<input type="radio"/>	2
Tengo que estar en la cama	<input type="radio"/>	3
Cuidado Personal		
No tengo problemas con el cuidado personal	<input type="radio"/>	1
Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme	<input type="radio"/>	2
Soy incapaz de lavarme o vestirme	<input type="radio"/>	3
Actividades Cotidianas (ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas,		
No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas	<input type="radio"/>	1
Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	<input type="radio"/>	2
Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	<input type="radio"/>	3
Dolor/Malestar		
No tengo dolor ni malestar	<input type="radio"/>	1
Tengo moderado dolor o malestar	<input type="radio"/>	2
Tengo mucho dolor o malestar	<input type="radio"/>	3
Ansiedad/Depresión		
No estoy ansioso ni deprimido	<input type="radio"/>	1
Estoy moderadamente ansioso o deprimido	<input type="radio"/>	2
Estoy muy ansioso o deprimido	<input type="radio"/>	3
Valor del Termómetro EuroQoL: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm		
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Su estado de salud hoy </div>		
Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse. Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.		



En nuestro trabajo los cuestionarios específicos para el dolor y la calidad de vida, tanto el CBD como el EQ-5D, respectivamente, fueron autoadministrados, con ayuda del personal sanitario si era necesario.

3.14. Tratamiento del dolor oncológico

Para plantear el tratamiento analgésico en el paciente oncológico, es necesario hacer una valoración del dolor crónico oncológico lo más precisa posible. Es fundamental completar la historia clínica, historia alérgica a fármacos, antecedentes personales, comorbilidades asociadas, tratamiento recibido previamente, tanto farmacológico, quirúrgico y/o radioterápico, así como la situación oncológica actual. La realización de una exploración física completa incluyendo exploración neurológica, que puede orientar a la localización y origen del dolor.

El tratamiento analgésico en pacientes oncológicos está basado en el concepto definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1986 y revisado en 1996 de la “Escalera Analgésica” (**Zech *et al* 1995**). El uso de este concepto permite flexibilidad en el momento de decidir el tratamiento analgésico más adecuado para los pacientes con cáncer. Estas medidas contemplan también otros aspectos importantes en el manejo del dolor, como, aspectos psicológicos, miedo, ansiedad, depresión e impotencia y, la individualización del tratamiento analgésico, tanto en relación con los fármacos como las técnicas utilizadas como el soporte psicosocial.

La mayoría de los pacientes responden al tratamiento farmacológico, tanto a los analgésicos como a los co-adyuvantes (**Hanks *et al*, 2001**). El control del dolor se pudo alcanzar en hasta el 70% de los pacientes con cáncer avanzado de forma adecuada, siguiendo las directrices de la OMS (**Meuser *et al*, 2001**). Para asegurar el éxito terapéutico el uso correcto requiere el fármaco adecuado, la dosis y vía de administración correcta y con un intervalo determinado por la farmacocinética (**Levy, 1996**).

El tratamiento específico del dolor debe acompañar al tratamiento específico del tumor (**Caraceni *et al*, 2012**). El manejo del dolor en pacientes con cáncer se ha revisado en varias guías (**Ripamonti *et al*, 2012**) (**Hanks *et al*, 2001**) (**Paice *et al*, 2011**),

todas ellas se refieren a las guías publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1986 y revisadas en 1996, tabla 6.

Tabla 6. Escalera Analgésica de la O.M.S. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed.; 1996. Ginebra. Adaptada de World Health Organization.

Escalera analgésica de la O.M.S			
			Escalón IV
		Escalón III	Métodos invasivos ± Coadyuvantes
	Escalón II	Opioides mayores ± Coadyuvantes	
Escalón I	Opioides menores ± Coadyuvantes	± Escalón I	
Analgésicos no opioides ± Coadyuvantes	± Escalón I		
Paracetamol AINES Metamizol	Codeína Tramadol	Morfina Oxicodona Metadona Fentanilo Hidromorfona Buprenorfina	

La guía de la OMS parte de 5 importantes estrategias:

1. “Por boca”; la preferencia de la vía oral.
2. “Por el reloj”; tratamiento pautado en función de las características farmacocinéticas de las drogas utilizadas.
3. “Por la escalera analgésica de la OMS”.
4. Tratamiento individualizado.
5. Atención al detalle, aportando pautas escritas con la medicación al paciente y la familia, medio de contacto ante posibles dudas, pauta de seguimiento.

3.14.1. Tratamiento farmacológico para el dolor oncológico

El uso de opioides es la base el tratamiento analgésico en los pacientes oncológico con dolor moderado-severo (EVA \geq 4). El uso de opioides, suele ir acompañado de otros fármacos analgésicos. Si alguno de los fármacos utilizados deja de ser eficaz es importante utilizar otro de mayor potencia. No deben utilizarse fármacos del mismo grupo salvo excepciones (Klepstad *et al*, 2005), para evitar complicaciones o falta de eficacia. Los fármacos disponibles para el manejo del dolor oncológico, se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Fármacos disponibles para el manejo del dolor oncológico.

CATEGORÍA	PRINCIPIOS ACTIVOS
AINES	ibuprofeno naproxeno diclofenaco indometacina ketorolaco paracetamol metamizol
INHIBIDORES SELECTIVOS DE COX	celecoxib rofecoxib
OPIOIDES MENORES	tramadol codeína dihidrocodeína
OPIOIDES MAYORES	morfina petidina fentanilo hidromorfona oxycodona metadona

	buprenorfina
	tapentadol*
ANTAGONISTA OPIOIDE	naloxona
	naltrexona
CORTICOIDES	prednisona
	prednisolona
	dexametasona
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS	amitriptilina
	imipramina
ANTICONVULSIVANTES	carbamazepina
	ácido valproico
	pregabalina
INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA	venlafaxina
	duloxetina
BIFOSFONATOS	pamidronato
	ácido zoledrónico
	ibadronato
ANTICUERPOS ANTIRANKL	Denosumab

*Inhibidor de la recaptación de de noradrenalina

El paracetamol debe ser reducido o eliminado del tratamiento en pacientes con alteración hepática, ya sea por enfermedad metastásica o hepatopatía conocida. También debe ser monitorizado su uso en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol. El uso de AINES en pacientes oncológicos está muy extendido, uno de los principales problemas en su uso es la gastropatía, lo que requiere el uso de inhibidores de la bomba de protones (**Schlansky et al, 2009**). Los AINES no selectivos pueden producir disfunción plaquetaria y alteraciones de la coagulación, por lo que se puede recomendar en ese caso el uso de anti COX2 (**Paice et al, 2011**). Su uso prolongado en pacientes a pesar del uso de otros fármacos analgésicos más potentes puede ser beneficioso en determinadas situaciones como en el dolor musculoesquelético o somático puro (**Nabal et al, 2011**).

En el uso de opioides menores, sobre todo tramadol, en monoterapia o en combinación con otros analgésicos no opioides, existe controversia, por la falta de evidencia de que la asociación de opioide menor y AINES es mejor que el AINE en monoterapia (**Ripamonti et al, 2012**), el carácter arbitrario de la clasificación de opioide “mayor” y opioide “menor” (**World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed.; 1996. Ginebra**), sin una base farmacológica, la existencia de “techo terapéutico” y la preferencia del uso de opioides “mayores” a dosis bajas (**Ripamonti et al, 2012**) (**Caraceni et al, 2012**). Su uso debe ser limitado en caso de insuficiencia hepática (**Hanna, 2011**).

Los opioides mayores son el tratamiento de elección en el dolor oncológico severo (**Ventafridda et al, 1987**). Su uso puede ser en cualquier momento de la evolución del proceso oncológico, de forma segura, aumentando dosis de forma progresiva o disminuyéndola si fuera necesario. No existe evidencia que uso de opioides disminuya la supervivencia de los pacientes oncológicos (**Hanks et al, 2001**).

La morfina es el fármaco de elección, existen múltiples presentaciones y vías de administración, con amplia experiencia (**Olsen et al, 1991**) (**Gestin et al, 1997**), siendo la vía oral la más ampliamente utilizada y estudiada (**Wiffen et al, 2016**), y la vía parenteral más utilizada es la subcutánea (**Radbruch et al, 2011**). Su uso en pacientes con insuficiencia renal puede producir toxicidad debido a la retención de un metabolito activo (**King et al, 2011**) (**Schug et al, 2004**). También puede ser necesario su ajuste en pacientes con deterioro de la función hepática (**Hanna, 2011**). En estos dos grupos de pacientes existe experiencia en su uso, pero con un estrecho seguimiento.

El uso de oxicodona (opioide mayor sintético) se ha extendido en los últimos años, demostrando en varios estudios un adecuado control del dolor neuropático similar a los antidepresivos tricíclicos con un número necesario a tratar, NNT 2,5 (**Sindrup et al, 1999**), y siendo eficaz también en el dolor visceral (**King et al, 2011**). En los estudios iniciales se evidenció que no tenía metabolitos activos, por lo que es útil en pacientes con insuficiencia renal. Como diferencia en los estudios iniciales presenta menos alucinaciones y prurito comparado con la morfina (**Bruera et al, 1998**) (**Calderón et al, 2007**).

La hidromorfona es un opioide mayor semisintético, entre 3 y 5 veces más potente que la morfina. En su uso prolongado a altas dosis o en pacientes con insuficiencia renal, se produce un metabolito tóxico, que es dializable **(Pigni et al, 2011) (Paice et al, 2011)**, por lo que es seguro en pacientes en diálisis.

El uso de metadona en pacientes oncológicos se ha limitado al tratamiento del dolor neuropático, por su mecanismo de acción como antagonista del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato). Sus mayores desventajas son la falta de guía simple de dosificación, vida media impredecible, el retraso antes de alcanzar estabilidad de dosis hasta 14 días, y el riesgo de toxicidad y acumulación. También hay que tener en cuenta el estigma presente por su uso en la desintoxicación de heroínómanos. Su uso está limitado a médico expertos cuando es necesaria una rotación de opioides **(Caraceni et al, 2012) (Paice et al, 2011) (WHO, 1996) (Nicholson, 2007)**. Su uso debe ser limitado en caso de insuficiencia hepática **(Hanna, 2011)**.

El fentanilo transdérmico es una alternativa al uso de morfina oral de liberación lenta, su eficacia puede estar reducida en pacientes con importante caquexia (fármaco liposoluble) **(Hanks et al 2001)**. Se recomienda su uso cuando la dosis es estable. Muchos pacientes lo prefieren y produce menos estreñimiento **(Uerberall et al, 2006) (Caraceni et al, 2012) (Handley et al, 2013)**. Se utiliza también en pacientes con dificultades en el uso de la vía oral como los pacientes con cáncer del área ORL **(Diz Dios et al, 2010) (Reed Thompson, 2000)**. El uso de fentanilo en las formas farmacéuticas de liberación rápida, es el tratamiento de elección en el dolor irruptivo oncológico **(Mecadante, 2012)**.

La buprenorfina es un agonista/antagonista del receptor opioide, sólo existe la presentación transdérmica. Causa menos estreñimiento y es más seguro en relación a depresión respiratoria e inmunosupresión, además no se acumula en caso de insuficiencia renal **(Caraceni et al, 2012)**. No se utiliza si el paciente precisa dosis altas de opioides o presenta tolerancia a opioides mayores.

El uso de coadyuvantes es útil en el tratamiento del dolor neuropático, como los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, dosis de 10-100 mg al día) con nivel de evidencia B. También se ha estudiado de forma específica en neuropatía secundaria a quimioterápicos **(Kautio et al, 2008) (Kautio et al, 2009)**. La utilización de

antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina 37.5–75 mg, duloxetina 30–60 mg al día) (**Durand et al, 2012**) (**Matsuoka et al, 2012**), también anticolvulsivantes (pregabalina hasta 600 mg al día o gabapentina hasta 3600 mg al día, clonazepam 0,5-1 mg al día) (**Garassino et al, 2013**) (**Misrha et al, 2012**). Existe evidencia nivel A en el uso de gabapentina en dolor neuropático en pacientes con cáncer en monoterapia o asociada a opioides (**Attal et al, 2010**) (**Keskinbora et al, 2007**) (**Yan et al, 2013**). En varios estudios se demuestra que el número de pacientes necesarios a tratar con los tratamientos adyuvantes es NNT entre 3 y 5 (**Ripamonti et al, 2012**). El tipo de fármaco a usar, depende del diferente perfil de toxicidades y de la situación y comorbilidades del paciente, por ejemplo en pacientes con insomnio, el uso de amitriptilina, o duloxetina en pacientes con depresión. El tratamiento farmacológico también ha demostrado mejorar e incluso prevenir la aparición de dolor persistente postquirúrgico, en cirugías de patología benigna, con evidencia limitada en el uso perioperatorio de gabapentina y pregabalina (**Clarke et al, 2012**) (**Mañas et al, 2011**) (**Raptis et al, 2014**). Recientemente se ha estudiado el papel de la pregabalina en el dolor óseo secundario a metástasis óseas en pacientes tratados con radioterapia sin eficacia probada (**Fallon et al, 2016**) (**Raman et al, 2016**). La duloxetina ha demostrado dentro de ensayo clínico mejorar el dolor, la funcionalidad y la calidad de vida en pacientes con neuropatía inducida por quimioterapia (**Smith et al, 2013**) (**Yang et al, 2012**).

El uso de corticoides es especialmente útil en varios síndromes en el paciente oncológico, como el dolor visceral por carga tumoral (por ejemplo por distensión de la cápsula hepática), aumento de la presión intracraneal, compresión medular, atrapamiento de raíz nerviosa o dolor por metástasis óseas (**Ripamonti et al, 2012**) (**Paice et al, 2011**) (**Klepstad et al, 2005**). También útiles como tratamiento antiemético y estimulante del apetito. El más utilizado es la dexametasona por bajo poder mineralocorticoide, en dosis matutina de 4 a 16 mg al día.

El uso de bifosfonatos (pamidronato y zoledronato) y anticuerpos anti RANKL (denosumab) en pacientes con metástasis óseas está ampliamente estudiado, mejorando el control del dolor relacionado con las mismas, así como disminuyendo el número de complicaciones óseas relacionadas y el manejo de la hipercalcemia tumoral

(Scheider *et al*, 2012) (Sun *et al*, 2013) (Rosen *et al*, 2013). Su efecto analgésico es modesto, aparece a medio largo plazo unas 2-4 semanas. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, lo que impide que la interacción del RANKL/RANK se produzca y provoca la reducción del número y la función de los osteoclastos, lo que disminuye la resorción ósea y la destrucción ósea inducida por el cáncer (Wong *et al*, 2002). La evidencia disponible es que es al menos tan eficaz como el zolendronato en el tratamiento del dolor óseo secundario a metástasis. Presenta un perfil de efectos secundarios diferente, es más seguro en pacientes con insuficiencia renal, con menor tasa de osteonecrosis mandibular, pero con mayor tasa de hipocalcemia (Iranikhan *et al*, 2012) (Theriault *et al*, 2012).

Es importante destacar el papel de los tratamientos específicos oncológicos en el control del dolor, tanto la quimioterapia o tratamientos biológicos (Hird *et al*, 2008), tratan en un porcentaje importante de casos la causa del dolor, el tumor. Se han planteado varios estudios en los que el tratamiento sistémico tiene impacto en el control del dolor. Como el uso de docetaxel en el cáncer de próstata metastásico (Petrylak *et al*, 2004), el uso de gemcitabina en cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico (Romanus *et al*, 2012), también el uso de terapias dirigidas en el cáncer de pulmón no célula pequeña tratado con erlotinib (Bezjak *et al*, 2006) incluso en el uso de hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico (Kaufmann *et al*, 2000) y el uso de acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico (Rathkopf *et al*, 2014). En este punto el papel del oncólogo es decisivo, ya que debe individualizar en cada paciente, la idoneidad de los tratamientos (Raphael *et al*, 2010).

3.14.1.1. Efectos secundarios de los fármacos utilizados en el dolor oncológico moderado severo

Los efectos secundarios de los opioides, se resumen en la Tabla 8. (Auret *et al*, 2013) (McNicol *et al*, 2003)

Tabla 8. Efectos secundarios de los opioides, adaptada de Auret *et al*, McNicol *et al*.

Frecuentes	Infrecuentes	Raros
Nauseas	Alucinaciones	Depresión respiratoria
Vómitos	Cambios de humor	Delirio
Estreñimiento	Ansiedad	Convulsiones
Sedación	Prurito	Hiperalgnesia
Somnolencia	Mioclonías	Alodinia
Deterioro cognitivo	Rigidez	Espasmo biliar
Miosis	Boca seca	Edema pulmonar no cardiogénico
Inhibición de la tos	Estomago de éstasis	Tolerancia
Retención urinaria	Broncospasmo	Dependencia física
		Adicción

El manejo en términos generales de los efectos secundarios asociados a opioides está bien definido en las Guías *The European Association of Palliative Care Research and Network (EAPC)* (Hanks *et al*, 2001) (Cherny *et al*, 2001) (Pigni *et al*, 2010). Se recomienda:

- Bajar la dosis de opioides.
- Rotación de opioides.
- Cambiar la vía de administración.
- Manejo sintomático.

El conocimiento adecuado de la tolerancia y riesgo de dependencia en el uso de opioides mayores, puede mejorar el control del dolor y el manejo de los efectos secundarios (Jage, 2005) (Koyyalagunta *et al*, 2011).

La eficacia de estas medidas es muy limitada en la disfunción intestinal inducida por opioides, sobre todo por compromiso del resultado analgésico (McNicol, 2008).

El éxito del tratamiento con morfina oral requiere un equilibrio entre la analgesia sin excesivos efectos adversos. Las causas de inadecuado control en el tratamiento con morfina oral (entre el 10-30%), son por un exceso de efectos adversos, inadecuada analgesia o la combinación de ambos. Según las guías de la EAPC (2001), es importante

hacer una adecuada evaluación entre los efectos adversos y la comorbilidad, deshidratación, interacciones medicamentosas. La consideración inicial debería ser reducción de dosis, con la posibilidad de añadir coadyuvantes. Si persisten los efectos adversos, hay que valorar la rotación de opioides, cambio de vía de administración **(Cherny et al, 2001)**, sobre todo si se trata de efectos como la sedación, el deterioro cognitivo o las mioclonías, confusión, delirio, alucinaciones, convulsiones o hiperalgesia **(Stone et al, 2011)**. La aparición de esos síntomas puede deberse a la Neurotoxicidad Inducida por Opioides (NIO), los factores de riesgo para su aparición, son insuficiencia renal, la presencia de deterioro cognitivo previo, interacciones medicamentosas, la existencia de dolor neuropático o incidental. Para evitar en los pacientes oncológicos la escalada de dosis en relación con el estrés psicológico manifestado con síntomas físicos es fundamental conocer la existencia de antecedentes de abuso de sustancias. El tratamiento en caso de aparición de NIO es la reducción de dosis, rotación de opioides, adecuada hidratación, modulación circadiana y psicoestimulantes **(Centeno et al, 1999)**.

La rotación de opioides tiene éxito entre el 40-80% de los casos **(Knotkova et al, 2009)**. Se realiza cuando no se produce la suficiente mejoría del dolor o toxicidad importante, se cambia un opioide a dosis equianalgésica **(Vadalouca et al, 2008) (McNicol, 2008) (Dale et al, 2011) (Caraceni et al, 2012)**.

I. Disfunción intestinal asociada a opioides

Este tipo de fármacos dentro de su perfil de efectos secundarios cuenta con la disfunción intestinal asociada a mórficos, sobre todo en tratamientos crónicos, siendo muy limitante en el tratamiento. Las náuseas y vómitos son frecuentes al inicio del tratamiento con opioides, pero en un alto porcentaje, estos síntomas ceden por desarrollo de tolerancia. Además, se produce una alteración de la motilidad y secreción intestinal, inhibiendo la función intestinal normal. Por ese motivo los síntomas asociados más frecuentes son: estreñimiento, enlentecimiento del vaciado gástrico, favoreciendo el reflujo y el ardor gastroesofágico, dolor abdominal, retortijones, hinchazón abdominal, retraso del tránsito intestinal y formación de heces duras y secas. El estreñimiento inducido por opioides se puede exacerbar por

alteraciones metabólicas como diabetes, hipercalcemia, hiponatremia, uremia, hipotiroidismo, también la deshidratación, edad avanzada, reducción de la actividad física o inmovilidad, bajo aporte de fluidos, baja ingesta de fibra, dificultades para acceder al baño, obstrucción mecánica, alteraciones neurológicas, fallo autonómico, y medicamentos como el ondansetron con efectos anticolinérgicos, diuréticos, anticonvulsivantes, hierro, alcaloides de la vinca y varios antihipertensivos (**Cherny et al, 2001**).

Esta situación produce importantes molestias en los pacientes, como dificultades para defecar, dolor, sensación de vaciado incompleto y obstrucción anal. Este conjunto de síntomas se denomina disfunción intestinal inducida por opioides (**Panchal et al, 2007**). Este efecto secundario no desarrolla tolerancia, por lo que el impacto sobre el paciente es muy importante. En un 30% de los pacientes en tratamiento crónico con morfínicos reducen o suspenden el mismo por este motivo. Esta situación es debida a la unión de los opioides a los receptores μ y κ , los receptores entéricos κ , son el principal mediador a nivel gastrointestinal, son los responsables del desarrollo de estos síntomas. Cuando los agonistas opioides se unen a estos receptores, la función de los neurotransmisores excitatoria/inhibitoria a nivel digestivo es inhibida. Los movimientos rítmicos quedan interrumpidos y se reduce la secreción intestinal.

Es evidente que estos síntomas tienen un gran impacto negativo en la CVRS, y que los profesionales sanitarios infraestiman esta situación, sobre todo teniendo en cuenta que estos síntomas permanecen e incluso empeoran a lo largo del tratamiento con opioides. En relación a este tratamiento crónico tanto en pacientes con dolor oncológico o dolor crónico no oncológico moderado/severo, pueden aparecer otras patologías o situaciones que empeoran aún más la situación y que requieren otros tratamientos, como hemorroides, divertículos colónicos o impactación fecal. Las complicaciones más frecuentes asociadas a estreñimiento no controlado son la impactación fecal, o diarrea por rebosamiento, pseudoobstrucción intestinal que cursa con dolor, distensión abdominal, náuseas y vómitos y no podemos olvidar la interferencia en la administración, absorción de fármacos y alimentos. Estas complicaciones suponen mayor tiempo de estancia hospitalaria innecesaria, así como

mayor gasto sanitario, aumentando la morbilidad y mortalidad en estos pacientes con una elevada complejidad **(Pappagallo, 2001) (Fallon, 1999)**.

El estreñimiento es el efecto secundario a opioides más frecuente, aparece hasta en un 40-60% de los pacientes. Dentro de este grupo se encuentran también los pacientes oncológicos con estreñimiento secundario a opioides, en los cuales existen numerosos factores que lo favorecen, como la deshidratación y otras alteraciones metabólicas, alteraciones mecánicas secundarias al tumor, así como, cirugías abdominales previas o factores farmacológicos, relacionados con los tratamientos con quimioterapia, que alteran el sistema nervioso periférico (los alcaloides de la vinca y los taxanos).

Además para poder estudiar y manejar este síntoma es necesario evitar las variaciones subjetivas introducidas por los pacientes. Como definición inicial se considera estreñimiento menos de tres movimientos intestinales (defecaciones) a la semana. Esta definición puede dar lugar a confusión, por lo que se completa con la siguiente: “El estreñimiento consiste en un trastorno del hábito intestinal definido subjetivamente como una disminución en la frecuencia evacuatoria de heces demasiado duras o difíciles de expulsar” **(Longstreth et al, 2006) (Bharucha et al, 2013)**. Con frecuencia, las manifestaciones intestinales se asocian a molestia o dolor abdominal.

Se han desarrollado criterios más específicos para definir el estreñimiento, que no sólo hablan de frecuencia sino también de molestias asociadas, como lo criterios de Roma III, resumidos en la tabla 9 **(Longstreth et al, 2006) (Bharucha et al, 2013)**.

Tabla 9. Criterios de Roma III.

1. PRESENCIA DE DOS O MÁS DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS
- Esfuerzo excesivo al menos en el 25% de las deposiciones
- Heces duras al menos en el 25% de las deposiciones
- Sensación de evacuación incompleta al menos en el 25% de las deposiciones
- Sensación de obstrucción anal al menos en el 25% de las deposiciones

- Maniobras manuales para facilitar la defecación al menos en el 25% de la deposiciones
- Menos de 3 deposiciones a la semana.

2. LA PRESENCIA DE HECES LÍQUIDAS ES RARA SIN EL USO DE LAXANTES

3. NO DEBEN EXISTIR CRITERIOS SUFICIENTES PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Estos criterios deben cumplirse al menos durante los últimos 3 meses y los síntomas deben haberse iniciado como mínimo 6 meses antes del diagnóstico

II. Herramientas medición de la disfunción intestinal inducida por opioides

Es preciso buscar herramientas para definir la severidad y el impacto de la disfunción intestinal inducida por opioides (sobre todo el estreñimiento) en los pacientes (**Ervin et al 2010**). Se han definido varias herramientas, como los cuestionarios de síntomas y calidad de vida *Patient Assessment of Constipation Quality of Life* (PAC-QOL) y *Patient Assessment of Constipation of Symptoms* (PAC-SYM); ambos se utilizan para medir de forma estandarizada la situación funcional diaria de los pacientes con estreñimiento y el bienestar en relación con ese síntoma a lo largo del tiempo, así como los síntomas y la severidad del estreñimiento. Son cuestionarios, validados, reproducibles en el estreñimiento secundario a opioides y en la disfunción intestinal inducida por opioides (**Slappendel et al, 2006**) (**Marquis et al, 2005**). Ambos cuestionarios están validados en pacientes no oncológicos, lo que limita su uso en pacientes con cáncer y tratamiento con opioides.

III. Índice de función intestinal

En el estudio realizado se obtuvieron datos de función intestinal en relación con el uso de opioides, debido a que es un síntoma que impacta de forma significativa en la calidad de vida del paciente y que puede influir en el cumplimiento del tratamiento

analgésico. También se utilizó en nuestro trabajo el Índice de Función Intestinal (traducido de *Bowel Function Index BFI*), se trata de un cuestionario con 3 ítems que evalúa el estreñimiento asociado a opioides tanto en pacientes con cáncer y en pacientes sin cáncer con dolor crónico. Es administrado por el clínico y reportado por el paciente. Validado en 2009 por *Rentz*, en tres ensayos clínicos con un total de 985 pacientes, tratados con oxicodona/naloxona. Está compuesto de 3 ítems con escalas visuales analógicas (EVA); de 0 a 100, escalas familiares para la mayoría de pacientes con dolor crónico. Para su validación se comparó con PAC-SYM, con características clínicas, como consistencia de las heces, frecuencia, movimientos espontáneos intestinales (Figura 7).

Figura 7. Índice de función intestinal, Rentz et al, 2009.

ÍNDICE DE FUNCIÓN INTESTINAL*	
1. Facilidad de evacuación durante los 7 últimos días, según la evaluación del paciente <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> 0 = fácil / no difícil ; 100 = mucha dificultad <div style="display: flex; gap: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;"></div> </div> </div> <p style="font-size: 0.9em; margin-top: 5px;"><i>Pregunte al paciente: "Durante los últimos 7 días, ¿cómo calificaría su facilidad para hacer de vientre en una escala del 0 al 100, donde 0 = fácil o no difícil y 100 = muy difícil?"</i></p>	
2. Sensación de evacuación incompleta durante los 7 últimos días, según la evaluación del pac. <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> 0 = ninguna en absoluto; 100 = muy intensa <div style="display: flex; gap: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;"></div> </div> </div> <p style="font-size: 0.9em; margin-top: 5px;"><i>Pregunte al paciente: "Durante los 7 últimos días, ¿cómo calificaría la sensación de que la evacuación era incompleta en una escala del 0 al 100, donde 0 = ausencia de sensación de evacuación incompleta y 100 = una fuerte sensación de evacuación incompleta?"</i></p>	
3. Juicio personal del paciente con respecto al estreñimiento durante los 7 últimos días <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> 0 = ninguna en absoluto; 100 = muy intenso <div style="display: flex; gap: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;"></div> </div> </div> <p style="font-size: 0.9em; margin-top: 5px;"><i>Pregunte al paciente: "Durante los 7 últimos días, ¿cómo calificaría su estreñimiento en una escala del 0 al 100, donde 0 =ninguno en absoluto y 100 = muy intenso?"</i></p>	
IMPACTO DE LA FUNCIÓN INTESTINAL EN LA CALIDAD DE VIDA	
<p>¿Tiene el paciente problemas Gastrointestinales? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí →</p> <p>en caso afirmativo, ¿Como impacta en su calidad de vida?</p> <div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center; gap: 10px; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; line-height: 30px;">0</div> <div style="font-size: 0.8em;">Nada</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; line-height: 30px;">1</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; line-height: 30px;">2</div> <div style="font-size: 0.8em;">Poco</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; line-height: 30px;">3</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; line-height: 30px;">4</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; line-height: 30px;">5</div> <div style="font-size: 0.8em;">Bastante</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; line-height: 30px;">6</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; line-height: 30px;">7</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; line-height: 30px;">8</div> <div style="font-size: 0.8em;">Mucho</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; line-height: 30px;">9</div> </div> <div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; line-height: 30px;">10</div> <div style="font-size: 0.8em;">Muchísimo</div> </div> </div>	

El cuestionario demostró una alta consistencia interna, indicando que cada ítem del cuestionario mide variables muy interrelacionadas. Este cuestionario es capaz de discriminar los pacientes con estreñimiento severo de aquellos con estreñimiento moderado. Sólo se perdió el 0,5% de los datos, lo que demostró la facilidad de

cumplimentación. La puntuación fue mayor en pacientes con síntomas más severos, lo que demostró capacidad de discernir los síntomas de los pacientes. También demostró una alta reproductibilidad test y re-test.

IV. Tratamiento de la disfunción intestinal inducida por opioides

El tratamiento se puede dividir en dos grandes tipos de intervenciones: la farmacológica y la no farmacológica.

- **NO FARMACOLÓGICA:** es fundamental conocer la historia clínica del paciente, patología de base, medicación concomitante, estado nutricional, dieta habitual, uso previo de laxantes, situación funcional digestiva previa, grado de actividad y ejercicio. Una vez establecidos estos datos, las intervenciones a realizar son:

- Aumentar la ingesta de fibra, salvo en aquellos pacientes con riesgo de obstrucción intestinal.
- Aumentar la ingesta de líquidos.
- Promover la movilidad y la deambulación.
- Favorecer los movimientos intestinales, todos los días, al a misma hora, siendo más fácil después de las comidas.

- **FARMACOLÓGICA:** el uso de laxantes se debe asociar de forma sistemática al uso de opioides (**Candy et al, 2011**). Ninguno de ellos funciona en la causa de la disfunción intestinal inducida por opioides, por lo que su éxito es limitado. Sólo el 46 % de los pacientes obtiene el resultado deseado y el alivio tras el paso del tiempo. El uso de laxantes de forma prolongada puede producir dependencia tanto física, como psicológica, así como otros efectos secundarios que se resumen a continuación en la tabla 9. Es importante adaptar el tipo de laxante a la patología de base del paciente, así como sus preferencias.

No podemos olvidar la investigación en el uso de antagonistas de los receptores intestinales de opioides, como la naloxona y la naltrexona, que actúan sobre el mecanismo de acción fundamental de la disfunción intestinal inducida por opioides y que se resumen en la tabla 10.

Tabla 10. Laxantes. Mecanismo de acción y efectos secundarios. Adaptada de Panchal *et al*, 2007

Tipo	Mecanismo de acción	Efectos secundarios	Tiempo de acción
Incrementadores del bolo intestinal(o formadores de masa: -Salvado de trigo -Plantago ovata -Metilcelulosa	Aumentan el volumen del bolo intestinal. Deben asociarse a abundante ingesta hídrica.	Pocos efectos secundarios. Sensación de plenitud Riesgo de obstrucción intestinal Flatulencia.	12-24 horas
Laxantes emolientes: -Parafina	Propiedades detergentes, ablandan el bolo fecal	Irritación anal Prurito	24-48 horas
Laxantes estimulantes o drásticos: -Bisacodilo -Cáscara sagrada -Fenolfateína -Picosulfato sódico -Ricino -Sen	Alteran la absorción del agua y lo electrolitos, aumentan el contenido de los mismos en la luz intestinal y en el bolo fecal. Estimulan la perístasis por acción en los plexos intramurales del intestino por distensión.	Alteraciones electrolíticas Dermatitis Melanosis coli	10 min-12 horas
Laxantes osmóticos salinos: -Polietilen-glicol -Sales de magnesio -Lactulosa	Preparados salinos hipertónicos que aumentan la presión osmótica dentro de la luz intestinal, resultando en la excreción	Náuseas Distensión abdominal Sobrecarga hidrosalina Hipermagnesemia,	2-48 horas

-Lactitol	de agua al intestino y un aumento de la presión hidrostática que estimula el peristaltismo. Lactulosa y lactitol otros posibles mecanismos de acción	hipopotasemia, hiperfosfatemia, en pacientes con insuficiencia renal. Deshidratación Diarrea	
Metilnatrexona	Antagonista selectivo de los receptores μ periféricos, escasa penetración en la barrera hematoencefálica. Tratamiento subcutáneo	Dolor abdominal Flatulencia Nauseas Mareo Reacciones locales	30-60 minutos
Enema	Estimula el reflejo de la defecación	Dolor local Diarrea	30 minutos
-Acuoso		Hipocalcemia	
-Salino		Hiperfosfatemia, en pacientes con insuficiencia renal.	
-Fosfato sódico			
-Oleoso			

A continuación en la tabla 11 se recoge la evidencia científica (E.C) y los grados de recomendación (G.R) en los tratamientos médicos del estreñimiento (**Bove et al, 2012**).

Tabla 11. Evidencia científica y grado de recomendación, adaptada de Bove *et al*, 2012

Evidencia científica y grado de recomendación	E.C	G.R
CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA		
Ejercicio físico	IV	C
Conducta horaria defecatoria	IV	C
Incremento ingesta de líquidos	IV	C
Probióticos	IV	C
LAXANTES INCREMENTADORES DE MASA		
Fibra insoluble (salvado de trigo)	III	C
Fibra soluble (Psyllium)	II	B
LAXANTES OSMÓTICOS		
Lactulosa	II	B
Polietilenglicol	I	A
Hidróxido de magnesio	III	C
LAXANTES ESTIMULANTES		
Picosulfato sódico	I	B
Bisacodilo	I	B
Senosidos, cáscara sagrada	IV	C
EMOLIENTES		
Aceite de parafina	III	C
PROCINÉTICOS SEROTONINÉRGICOS		
Prucalopride	I	A
OTROS		
Misoprostol	III	C
Colchicina	III	C
Hierbas	III	C

3.14.1.2. Tratamiento no farmacológico para el dolor oncológico

El cuarto escalón de la OMS, incluye los tratamientos intervencionistas. Son técnicas utilizadas en dolor severo refractario en pacientes con cáncer (**Auret *et al*, 2013**). Su uso también se podría aplicar en pacientes oncológicos con altas dosis de opioides, con efecto de tolerancia asociado, teniendo como resultado si son eficaces, una menor dosis de analgesia y con una menor tasa de complicaciones asociadas a la inmunosupresión secundaria al tratamiento oncológico (**Gronwald *et al*, 2011**) (**Raphael *et al*, 2010**).

La utilización de técnicas intervencionistas debería valorarse dentro de un manejo multimodal (**de Courcy *et al*, 2011**) (**Mercadante, 2014**). Se estima que hasta el 25 % de pacientes con dolor oncológico podrían beneficiarse de técnicas invasivas más específicas para el control del dolor (**Hwang *et al*, 2002**). Las técnicas más utilizadas son los bloqueos nerviosos, que tienen limitaciones en el paciente con cáncer, pero el uso de infiltraciones en los puntos gatillo miofasciales, supone en determinados casos una mejoría significativa (**Chambers, 2008**), muy utilizados en cáncer de cabeza y cuello, por sus peculiaridades anatómicas, y complicaciones tras el tratamiento (**Mehio *et al*, 2008**). Los bloqueos nerviosos periféricos pueden producir un alivio en el momento agudo, por ejemplo tras fractura en el momento postoperatorio o en pacientes con fracturas patológicas en situación terminal, pudiendo proporcionar alivio durante días o semanas (**Esch *et al*, 2010**).

La analgesia neuroaxial es otra técnica utilizada, consiste en la inserción de un catéter intratecal con la administración continua de opioides, y más o menos anestésicos locales, pudiéndose añadir medicación adyuvante, como clonidina. Se trata de catéteres tunelizados que se pueden mantener durante semanas o meses con la máxima asepsia, conectados a una bomba externa, con la posibilidad del manejo domiciliario (**Myers *et al*, 2010**) (**Gestin *et al*, 1997**) (**Kurita *et al*, 2011**).

Procedimientos neurodestrutivos, se realizan con productos neurolíticos, como el alcohol o el fenol o con temperaturas extremas y por radiofrecuencia. La neurolisis espinal puede ser utilizada para el alivio del dolor en tumores perineales, produciendo un bloqueo en silla de montar (**Slatkin *et al*, 2003**). También se llevan a cabo bloqueos

epidurales o intratecales selectivos de una raíz nerviosa (**Finnegan et al, 2008**). La cordotomía percutánea es la destrucción por radiofrecuencia del tracto espinotalámico, se trata el dolor unilateral del lado contrario, se trata de una técnica muy útil pero requiere experiencia a la hora de practicarla para evitar efectos secundarios (**Bain et al, 2013**).

Los bloqueos neurolíticos simpáticos pueden ser muy útiles en el tratamiento oncológico. Su uso está indicado en pacientes con altas dosis de opioides con riesgo de efectos secundarios importantes, sin control del dolor basal. La neurolisis del plexo celíaco en tumores del abdomen superior, sobre todo en cáncer de páncreas (**Eisenberg et al 1995**), otra alternativa es la neurolisis de los nervios espláncnicos (**Plancarte et al, 2010**). Otros procedimientos neurolíticos se pueden llevar a cabo en el plexo hipogástrico superior, sobre todo en pacientes con tumores genitourinarios, ginecológicos y colorrectales, también la ablación de la cadena lumbar simpática par el control del dolor a nivel abdominal bajo o pélvico (**Kroll et al, 2013**). El bloqueo del ganglio impar puede mejorar el dolor de origen rectal o prostático (**Agarwal-Kozlowski et al, 2009**). La importancia del éxito de estas técnicas es la selección cuidadosa de los pacientes candidatos.

El uso de estas técnicas también puede ser preventiva, evitando la aparición de dolor severo en pacientes oncológicos, prevenir la aparición de síndromes dolorosos postquirúrgicos, como el síndrome postoracotomía o postmastectomía, que se puede extender más de un año tras la intervención, produciendo un dolor severo entre el 5-10% de los pacientes (**Schug et al, 2011**). Este tipo de dolor se produce por un daño nervioso, una sensibilización central posterior en respuesta al trauma inicial. En la actualidad se ha evidenciado que ciertas técnicas anestésicas y/o analgésicas pueden reducir la tasa de dolor postquirúrgico persistente. Como el uso de óxido nitroso inhalado, ha reducido su incidencia en un 50% en estudios preliminares (**Chan et al, 2011**). El uso de técnicas locales anestésicas tras toracotomía o mastectomía ha sido revisado en un meta-análisis reciente (**Andreae et al, 2013**). Se revisan 250 pacientes de ensayos clínicos randomizados tras toracotomía, para ver la evolución del dolor postoperatorio persistente a 6 meses, los datos obtenidos evidenciaron el papel de la anestesia epidural en la prevención del dolor persistente postoperatorio con una OR

de 0,33 (IC 95%: 0,20-0,56) y con un NNT de 4. Se valoraron también los datos de 89 pacientes intervenidas por cáncer de mama en las que se realizó bloqueo paravertebral, los datos a 6 meses muestran una OR de 0,37 (IC 95% 0,14-0,94) y NNT de 5. Ante estos datos se pone de manifiesto el papel de la analgesia/anestesia local en el manejo del dolor postoperatorio.

Es evidente que la OMS hace hincapié en el tratamiento farmacológico, pero existe evidencia de que determinados tratamientos no farmacológicos, la mayor evidencia en relación a la radioterapia externa (**Vassiliou et al, 2009**) o al uso de radionucleótidos, como tratamiento analgésico en pacientes con metástasis óseas (**McQuay et al, 2000**) (**Roqué i Figuls et al, 2011**) (**Hartsell et al, 2005**), mejorando de forma completa o favoreciendo el uso de menores dosis de analgésicos (**Raphael et al, 2010**). Se resumen los tratamientos no farmacológicos en la tabla 12:

Tabla 12. Tratamientos no farmacológicos para el dolor oncológico

Terapias Psicológicas	Terapia Cognitivo conductual+ Asesoramiento Soporte y cuidado emocional Música* Relajación/hipnosis
Inmovilización	Férulas Cabestrillos
Radioterapia	Radioterapia externa Radioisótopos
Cirugía	Fijación ortopédica en fracturas patológicas Colostomía e ileostomía en obstrucciones intestinales.
Terapias Fisioterapia	Manejo del linfedema Masaje TENS^ Movilidad en domicilio
Terapias complementarias	Acupuntura=

+ Referencia adaptada de **Holland et al, Lu et al, Minton et al**

*Referencia adaptada de **Cepeda et al**

^Referencia adaptada de **Hurlow et al**

=Referencia adaptada de **Paley et al, Donald et al**

3.15. Barreras en tratamiento del dolor oncológico

Es importante poner de manifiesto las barreras existentes en el manejo óptimo del dolor en el paciente oncológico, esas barreras aparecen tanto en el profesional sanitario (médicos y enfermeras) como en el propio paciente **(Cleeland, 1984)**. Dichas barreras no solo aparecen en los pacientes oncológicos en tratamiento activo, sino también en largos supervivientes que presentan dolor como secuela **(Sun et al, 2008)**. Se han definido varias barreras para un adecuado alivio del dolor en pacientes oncológicos:

- Barreras políticas: en la legislación de la prescripción de opioides y los programas de cuidados paliativos.
- Barreras en la prescripción: por falta de formación en el uso de opioides y temor a efectos secundarios como la depresión respiratoria y la excesiva sedación **(Okie, 2010)**.

El médico desconoce en muchos casos la fisiopatología del dolor oncológico, las escalas existentes de medición del dolor, los efectos secundarios de los opioides y de la medicación coadyuvante, así como el riesgo real de adicción de los pacientes. Esa situación es más llamativa en el ámbito paliativo, que requiere modificaciones rápidas y continuas de medicación, con la aparición de tolerancia y la posible aparición de depresión respiratoria **(Von Roenn et al, 1993)**. No podemos olvidar en relación al manejo del dolor por parte del oncólogo, las limitaciones temporales existentes en la consulta, donde prima la instauración y control del tratamiento oncológico *per sé*, pudiendo pasar a un segundo plano el control del dolor, sobre todo en tratamientos curativos **(Lasch et al, 2002) (Stockler et al, 2012)**.

- Barreras en los pacientes: miedo a la adicción a los efectos secundarios, la relación de los opioides y el final de la vida **(Ward et al, 2000)**.

Los problemas de manejo del dolor relacionados con los pacientes, surgen situaciones como el uso de analgésicos (opioides, u otros tipos) de forma puntual sólo cuando aparece el dolor, no de forma pautada. La falta de adherencia al tratamiento analgésico pautado es una causa de ineficacia analgésica **(Miaskowski et al, 2001)**. El paciente prefiere esperar, ante la

preocupación de que no sean efectivos más adelante. El miedo a la adicción a los opioides o la interferencia de estos en el tratamiento oncológico. La tasa de adicción a opioides en pacientes con cáncer se estima en un 7,7% **(Fairchild et al, 2010)**.

- Barreras sociales, idiomáticas y culturales: es muy importante tener en cuenta estas situaciones ya que pueden limitar mucho el diagnóstico, el tratamiento y éxito terapéutico, no solo analgésico sino también el oncológico **(Surborne, 2010) (Cleeland et al, 1997)**.

En el año 2000, se realizó un estudio multinacional a través de una encuesta realizada específicamente a especialistas en radioterapia en relación al manejo del dolor, y el 83% de los encuestados creía que el dolor oncológico estaba infratratado, el 40% pensaba que el control del dolor en su consulta era poco o justo. Sólo el 25% de los médicos recetaba analgésicos si el paciente tenía un pronóstico igual o menor a 6 meses de vida, el uso de coadyuvantes o de profilaxis de efectos secundarios por los analgésicos estaba infrautilizado. Cuando se preguntó por las barreras para el adecuado manejo del dolor, en un 77% fue una inadecuada medición del dolor, en un 60% reticencia del paciente a comunicar el dolor, en un 72% reticencia del paciente a tomar analgesia y en un 41% reticencia del médico a prescribir opioides **(Cleeland et al, 2000)**. Estos resultados se han mantenido en el tiempo en relación a un estudio realizado por el mismo autor en los años ochenta **(Cleeland, 1984)**.

Se recomienda en las guías de manejo del dolor oncológico la discusión abierta de las barreras descritas para mejorar el uso de terapias adecuadas **(Ripamonti et al, 2012) (Hanks et al, 2001) (Bennet et al, 2012)**.

La mejoría en la comunicación entre los sanitarios y los pacientes con cáncer y dolor, rompería la barrera para alcanzar la mejoría adecuada del dolor. Se realizó un estudio en pacientes con cáncer de próstata y con cáncer de cabeza y cuello, explorando la comunicación **(Berry et al, 2003)**. En el 55% de las visitas dentro del estudio el sanitario interrumpió a los pacientes mientras daba información o hacían una pregunta. En casi todas las visitas, se exploró la existencia o no de efectos adversos y en el 90% se abordó el dolor. La visita fue guiada por el clínico y centrada en los

efectos adversos del tratamiento, esta forma de comunicación puede impedir que el paciente comunique adecuadamente el dolor y comprometer la calidad del manejo del mismo.

Realizar una consulta médica centrada en el paciente, con el ambiente adecuado **(Levinson et al, 1993)**, intentando entender las preocupaciones del mismo, utilizando preguntas abiertas, que permitan al enfermo expresar su opinión, contando su historia sin interrupción. Plantear más escucha por parte del personal sanitario, hablar menos, resumir lo que dice el paciente, este tipo de entrevistas proporciona más conocimiento psicosocial y valoración de posibles intervenciones adicionales. La entrega de información sobre la enfermedad y el tratamiento, ayuda al paciente a conocer su enfermedad y los efectos esperados del tratamiento, así como los posibles efectos secundarios, reduciendo la incertidumbre **(Street et al, 2007)**. Este tipo de comunicación comparte la responsabilidad de las decisiones maximizando el beneficio del paciente. Este formato reduce la ansiedad, mejora el control del dolor y de otros síntomas **(Roter, 2000)**. Este tipo de comunicación requiere formación por parte del clínico **(Lasch et al, 2002)**.

La forma de comunicarse entre los cuidadores de pacientes con cáncer y los pacientes puede afectar no solo a la calidad de vida sino también a la forma de vivir la experiencia **(Lausand et al, 2010)**. Esta situación puede afectar a la adherencia al tratamiento y por ende a la respuesta del tumor.

Para superar estas barreras es fundamental implementar la formación en el dolor, desde el punto de vista fisiopatológico, así como su medición e interferencia en la vida de los pacientes oncológicos, sin olvidar su tratamiento y conocimientos farmacológicos, para mejorar el manejo de los efectos secundarios **(Okie, 2010)** **(Oldenmenger et al, 2009)**. Extender el uso de herramientas de medición del dolor y de sufrimiento emocional puede ayudar a optimizar el tiempo en la consulta y hacer una monitorización más objetiva. Esto nos permitiría ajustar de forma continua las dosis de fármacos, controlar los efectos no deseados y sobre todo su eficacia **(Escobar et al, 2010)** **(Carulla Torrent et al, 2007)**. Dentro de este marco la detección de situaciones especiales que requieren manejos excepcionales, como técnicas intervencionistas o valoraciones por otros especialistas, como psiquiatras o

neurólogos. En definitiva, fomentar el manejo multidisciplinar del dolor oncológico de forma temprana, sobre todo en casos complejos. El tratamiento analgésico en pacientes con cáncer avanzado debe ser global, manejando todos los síntomas que limitan la calidad de vida de los pacientes, algunos como sedación, boca seca, alteraciones gastrointestinales, relacionados con el tratamiento analgésico y otros relacionados con el tumor, como astenia, anorexia, limitaciones en la actividad física **(Meuser et al, 2001)**.

3.16. Situación actual del manejo del dolor oncológico

El paciente oncológico presenta múltiples síntomas y factores que se combinan ejerciendo un efecto negativo sobre la calidad de vida del paciente. El dolor es uno de los síntomas que más influyen sobre la calidad de vida y los tratamientos que mejoran el dolor, mejoran a su vez la calidad de vida.

El carácter multifactorial de estos parámetros, hace que resulte muy complejo identificar factores concretos que ayuden a mejorar la calidad de vida en un grupo tan heterogéneo como los pacientes oncológicos **(Raphael et al, 2010)**.

Por este motivo, son necesarios estudios con una amplia participación de sujetos, que permitan evaluar los numerosos factores que afectan a grupos de pacientes con perfiles identificables, con el fin de poder alcanzar conclusiones con una relevancia no sólo estadística, sino también clínica **(Vardy et al, 2004)**.

En este proceso se evaluarán de forma prospectiva factores sociodemográficos y clínicos, así como relacionados con el uso de tratamientos curativos, paliativos y de soporte, con la finalidad de poder incidir en aquellos factores modificables que benefician a los pacientes.

La identificación de estos factores y su influencia en la calidad de vida, constituye un paso imprescindible en la búsqueda de protocolos que favorezcan su mejoría, al ser éste el objetivo principal en el cuidado de la salud.

El seguimiento en la práctica clínica de las guías y algoritmos para el manejo del dolor oncológico es muy escaso y heterogéneo, dependiendo del ámbito en el que se realice, ya sea en pacientes ambulatorios, ingresados o dentro del programa de atención

domiciliaria paliativa. En nuestro ámbito no existen protocolos establecidos, el más utilizado son las recomendaciones de la OMS, con todas las barreras previamente descritas. La necesidad de conocer qué factores influyen en el control del dolor y el impacto en la calidad de vida que conlleva, impulsa la realización de estudios con un gran número de pacientes con diferentes tipos de tumores en nuestro medio. La estandarización de las guías y algoritmos de tratamiento del dolor oncológico permitirían conocer cómo tratamos el dolor y con qué eficacia, y cuáles serían los factores pronósticos asociados.

4. Hipótesis

El uso en la consulta de Oncología o en la Unidad del Dolor de cuestionarios de calidad de vida y de herramientas objetivas estandarizadas en la medición del dolor, en pacientes oncológicos con dolor moderado-severo puede servir para establecer factores pronósticos en el control del dolor y medir el impacto de los tratamientos analgésicos y/o oncológicos en el control del mismo y en la calidad de vida relacionada con la salud medida por los pacientes.

4.1. Objetivos

4.1.1. Objetivo principal

- El objetivo del presente estudio es establecer/determinar la influencia de los factores pronósticos que pueden afectar a la calidad de vida de los pacientes oncológicos con dolor moderado-severo, a través de la evaluación objetiva del dolor con CBD y su impacto en la CVRS mediante el cuestionario general EQ-5D, en los cuatro tumores más frecuentes de la muestra: cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal y cáncer de mama.

4.1.2. Objetivos secundarios

- Evaluar la evolución de la calidad de vida de los pacientes oncológicos con dolor moderado-severo en la población a estudio.
- Estudiar la evolución del dolor, el estado funcional, el sueño y la función intestinal de los pacientes oncológicos con dolor moderado-severo.
- Identificar el impacto de los protocolos de soporte (antiemesis y laxantes) en la evolución del dolor de los pacientes oncológicos con dolor moderado-severo.
- Comparar la calidad de vida valorada por el paciente y por el investigador.

5. Metodología

5.1. Diseño del estudio

Estudio epidemiológico, observacional, multicéntrico, prospectivo, de una única cohorte, con un periodo seguimiento de 3 meses. Se llevó a cabo en 150 unidades de Oncología Médica, Oncología Radioterápica y Unidades del Dolor a nivel nacional.

5.2. Definición de la población de estudio

La población de estudio fueron pacientes con diagnóstico de cáncer, mayores de 18 años, con una esperanza de vida mayor de 3 meses, independientemente de la localización del tumor primario y el estadio del mismo, que sufrían dolor moderado o severo ($EVA_{0-10} \geq 4$) por primera vez desde el inicio de su seguimiento en Oncología. Los pacientes se incluyeron de forma consecutiva. Se excluyeron por parte del investigador aquellos pacientes con alteraciones psiquiátricas y/o neurológicas. Cada centro participante manejó a los pacientes siguiendo su protocolo habitual.

5.2.1. Criterios de inclusión

- Paciente con edad \geq de 18 años.
- Paciente con cualquier tipo de cáncer.
- Paciente con esperanza de vida \geq 3 meses.
- Paciente con dolor moderado o severo ($EVA_{0-10} \geq 4$).
- Pacientes que en el momento de su inclusión en el estudio, presenten por primera vez dolor, desde el inicio de su seguimiento en el servicio de Oncología Médica, Oncología Radioterápica o Unidad de Dolor.
- Paciente que otorgue su consentimiento informado por escrito.

5.2.2. Criterios de exclusión

- Paciente con trastorno psiquiátrico o neurológico que en opinión del investigador pueda afectar su participación en el estudio.

5.2.3. Criterios de retirada

- Los pacientes podían retirar en cualquier momento el consentimiento para la utilización de sus datos, sin justificar su decisión, y sin que ello derivara en responsabilidad ni perjuicio alguno. En el caso de que el paciente retirara su consentimiento, sus datos no se incluirían en el análisis de resultados.

5.3. Periodo de observación

Se trata de un estudio epidemiológico en el que se siguió a los pacientes durante un periodo de 3 meses desde su inclusión, siempre y cuando el paciente hubiera firmado el consentimiento informado, autorizando el registro de sus datos.

5.4. Fuentes de información y ámbito del estudio

La información fue obtenida de la historia clínica del paciente, así como la información facilitada por los pacientes durante las visitas realizadas, siguiendo la práctica clínica habitual, siempre que hubieran otorgado su consentimiento informado para el registro y análisis de los datos.

En ningún caso se realizaron evaluaciones o pruebas extraordinarias, que no formaran parte de la práctica clínica habitual en el seguimiento de los pacientes.

El estudio se llevó a cabo en servicios de Oncología Médica, Oncología Radioterápica y Unidades del Dolor.

5.5. Descripción del tratamiento y exposición

Ningún tratamiento constituyó el factor de exposición fundamental investigado. Se registraron las medidas generales establecidas para conocer la evolución de la calidad de vida de los pacientes incluidos, y los factores que pudieran influir en ella.

Se administraron todos los tratamientos que el paciente precisó, a criterio del médico y según la práctica clínica habitual. No existen tratamientos no permitidos dado que se trata de un estudio observacional.

5.6. Definición de las variables:

Todas las variables se recogieron siempre y cuando estaban disponibles en la historia clínica del paciente, o se obtuvieron durante la visita habitual del paciente al hospital, sin modificar la práctica clínica habitual, se resumen en la tabla 13.

Tabla 13. Definición de las variables del estudio

1. Variables clínicas :
Sexo
Edad
Estado general ECOG PS o Karnofsky
Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad oncológica
Localización del tumor primario
Metástasis
Tratamientos recibidos
Quimioterapia curativa o paliativa
Radioterapia curativa o paliativa
Tratamiento de soporte
Analgesia
Primer escalón de la OMS
Segundo escalón de la OMS

Tercer escalón de la OMS
Otros tratamientos
Antieméticos
Laxantes
2. Variables relacionadas con el dolor
Cuestionario breve del dolor (CBD)
Sistema de Clasificación del dolor de Edmonton
3. Variables relacionadas con la función intestinal
Índice de función intestinal
Impacto de la función intestinal en la calidad de vida
4. Variables relacionadas con la Calidad de Vida
Evaluación de la calidad de vida medida por el médico y el paciente
EQ-5D
Suma de puntos de EQ5D
Tarifas de estados de salud
Termómetro EVA.

5.7. Diseño de recogida de datos

En la visita basal se recogieron los datos demográficos y clínicos de los pacientes, que incluyeron edad, sexo, localización del tumor primario, estado funcional (ECOG PS, *Eastern Cooperative Group performance status* o el Índice de *Karnofsky*), tiempo desde el diagnóstico, presencia o no de metástasis, causa del dolor (tumor primario, metástasis, tratamientos, u otras situaciones no relacionadas con el cáncer). Se recogieron tanto datos en relación con la medición del dolor Cuestionario breve del dolor (CBD), el Sistema de clasificación del dolor de Edmonton para el dolor (ECS-CP) (**Bruera et al, 1991**), la función intestinal (medida por el *Bowel Function Index* (BFI) descrito en la introducción) (**Rentz et al, 2009**), y el tratamiento oncológico y su intención (quimioterapia, radioterapia, curativa, paliativa y línea de tratamiento), también el tratamiento analgésico y de soporte, como laxantes y/o antieméticos. Se recogió en la visita basal la escala EuroQoL-5D (EQ-5D), un instrumento genérico de

autovaloración de la calidad de vida relacionada con la salud, que permite analizar la eficacia y efectividad de las intervenciones sanitarias y mide la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en 5 dimensiones.

La intensidad del dolor se midió con una escala numérica de 0-10 (0= no dolor y 10= el peor dolor imaginable). Solo se incluyeron aquellos pacientes con dolor igual o superior a 4.

En la visita mes 1 se recogieron datos de situación funcional ECOG PS o Índice de *Karnofsky*, tratamientos recibidos tanto oncológicos, analgésicos como de soporte, también se recogió la función intestinal (BFI). También se recogió un cuestionario breve para la evaluación del dolor, abreviado.

En la visita mes 3, se recoge el estado funcional (ECOG PS o Índice de *Karnofsky*), situación del tratamiento oncológico e intención (quimioterapia, radioterapia), tratamiento analgésico y de soporte. Se recogió de nuevo el sistema de clasificación de Edmonton (ECS-CP), el Cuestionario breve para el dolor (CBD), la función intestinal (BFI) y el EQ-5D.

5.8. Determinación del tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en la determinación del número de sujetos que permitiera evaluar los factores pronósticos que afectan a la evolución de la calidad de vida, de los pacientes oncológicos que sufren dolor, evaluada mediante el EQ-5D. Para realizar el cálculo del tamaño muestral, se realizaron las siguientes asunciones:

- Un error tipo alfa de 0,05 o menor.
- Potencia estadística del 80%.
- Una diferencia mínima a detectar del 7,5%, en la proporción de pacientes en los que se encuentre una mejoría en la calidad de vida.
- Los factores pronósticos explican un 50% de la variabilidad en la mejoría de la calidad de vida explicada por el modelo (r^2).
- La proporción de sujetos que corresponda a una combinación única de los valores de los factores pronósticos será mayor o igual a 7,5%.

- Existe un defecto en el diseño del 2,5% al tratarse de un estudio que recoge casos de diferentes médicos y prácticas clínicas.
- Existe una tasa de pérdidas por abandonos prematuros del 10% de los pacientes.

Con estas consideraciones, el tamaño muestral final calculado fue de 3008, por lo que se programó la inclusión de 3000 pacientes. Para el análisis global, al reclutar 3000 pacientes en el estudio, habrá una potencia estadística del 80% para detectar con un error alfa de 0,05, una diferencia mínima de 7,5% de pacientes, con mejoría mayor del 30% en la calidad de vida respecto al momento basal, dentro de un mismo perfil de factores pronósticos, cuando ese perfil represente al menos al 7,5% de los pacientes de la muestra, teniendo en cuenta el efecto del diseño y las pérdidas de seguimiento.

5.9. Aspectos éticos

5.9.1. Consideraciones éticas generales

La dirección del proyecto se llevó a cabo por el coordinador del estudio (Mariano Provencio Pulla), en colaboración con la coordinadora técnico-científica (Constanza Maximiano Alonso). Ambos se encargaron de realizar un diseño del estudio innovador y de interés para la comunidad médica, manteniendo el rigor científico y metodológico del estudio.

Mundipharma Pharmaceuticals S.L., promotor del estudio, supervisó el cumplimiento de las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos (*International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies*), así como la versión actualizada de la Declaración de Helsinki, y la Orden SAS/3470/2009.

Tanto el protocolo como el cuaderno de recogida de datos (CRD) obtuvieron la clasificación y aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y del CEIC del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, respectivamente (Anexo 3). También se notificó a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se llevó a cabo, facilitándoles copia del protocolo y de los documentos previamente mencionados.

El soporte técnico del estudio fue realizado por la CRO *Oxon Epidemiology* y por el promotor, responsables de supervisar que el estudio se llevara a cabo según las consideraciones éticas internacionales, y garantizar la preservación de la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos en el mismo.

5.9.2. Evaluación beneficio riesgo

En el presente estudio no existe la posibilidad de generar ningún riesgo sobre los sujetos incluidos, no supone ningún cambio en el tratamiento ni en los procedimientos diagnósticos a los que se somete al sujeto en condiciones de seguimiento clínico habitual.

5.9.3. Hoja de información y formulario de consentimiento

Se pidió autorización al paciente para su participación en el estudio y para la utilización de los datos reflejados en su historia clínica (que se registraron en el CRD electrónico (e-CRD) (Anexo 3) de forma anonimizada y sin posibilidad alguna de identificación personal). El investigador responsable del estudio proporcionó a cada sujeto una hoja de información al paciente (Anexo 4). En la cual se informó de los datos más relevantes del estudio y de la accesibilidad a los datos de los pacientes. Además de la información escrita, el investigador informó verbalmente sobre el estudio para garantizar la comprensión del mismo por parte del paciente y resolver todas las dudas y preguntas. Si el paciente daba su consentimiento a participar en el estudio aceptando el acceso y manejo confidencial de sus datos personales, debía expresarlo por escrito mediante la firma del consentimiento informado (Anexo 4). Se informó a los pacientes de la posibilidad de retirar su consentimiento en cualquier momento, y su derecho a la cancelación de sus datos según recoge la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Cada investigador fue responsable de la custodia y conservación de los consentimientos informados firmados de los pacientes incluidos en el estudio. No se

incluyó ningún paciente que no hubiese aceptado por escrito participar en el estudio mediante la firma del documento del consentimiento informado.

5.9.4. Confidencialidad de los datos

Para garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tendrán acceso a los mismos, el investigador y su equipo de colaboradores, el Comité Ético de Investigación Clínica, las autoridades sanitarias pertinentes y los representantes del promotor.

El investigador se compromete a recoger, registrar y notificar los datos de forma fidedigna y correcta, respondiendo de su actualización y calidad ante las autoridades oportunas. El promotor y los investigadores del estudio deben garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes y velar en todo momento por que se cumpla lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los pacientes se identificaron mediante un número, tanto en el e-CRD como en la base de datos. Se garantizó la total confidencialidad de los datos. Los datos de los investigadores y del estudio fueron introducidos y tratados en un fichero propiedad de Mundipharma Pharmaceuticals S.L. que es responsable del fichero ante la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

El promotor, los investigadores deberán conservar la documentación y materiales esenciales del estudio, durante al menos 5 años tras la finalización del mismo o durante un periodo más largo si así lo disponen requisitos legales.

5.9.5. Interferencia con la prescripción del médico

La inclusión de pacientes en este estudio no interfirió en ningún caso con la forma de tratar de los investigadores, ya que se limita a una recogida de datos de pacientes en los que el médico seguirá su criterio clínico para el tratamiento y seguimiento de los pacientes.

5.10. Recogida de datos y cronología

El inicio del periodo de inclusión comenzó en junio del 2011, finalizó en diciembre del 2012 y el periodo de seguimiento se completó en marzo del 2013. El cierre del estudio se realizó en junio del 2013.

La inclusión de los pacientes se llevó a cabo de forma consecutiva, una vez que comenzó el estudio en cada centro, para evitar sesgos de selección de la muestra. La inclusión en el estudio fue competitiva. Se requirió la inclusión de al menos 10 pacientes por centro, no se fijó límite superior.

Cada investigador completó el e-CRD, recogió los datos utilizando un sistema electrónico validado, que recogía la base de datos, que incluía sistemas de seguridad y sistemas que auditaban los datos. El acceso al e-CRD fue restringido a los investigadores del estudio, así como los coordinadores científicos, el promotor y la CRO responsable de la gestión del estudio.

Los pacientes incluidos se siguieron por un periodo de 3 meses desde la inclusión, se realizaron un total de 3 visitas dentro del estudio, la visita basal, visita mes 1 y visita mes 3. Los datos relacionados con las medidas del dolor y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se recogieron en la visita basal y en la visita mes 3 tras el tratamiento habitual de cada centro.

Los cuestionarios utilizados en este estudio fueron autoadministrados, pero el paciente que lo requirió fue asesorado por personal sanitario para su cumplimentación.

5.11. Estrategia de análisis de datos

5.11.1. Análisis Estadístico

5.11.1.1. Análisis descriptivo

Las variables cuantitativas se describen con medidas de centralización y de dispersión (media, D.T., mediana, mínimo, máximo, Q_1 , Q_3 y N). El número de pacientes, hasta completar el N total del estudio, hace referencia a los pacientes con ausencia de datos.

Las variables cualitativas se describen mediante las frecuencias absolutas y relativas.

Cuando se presentan dos columnas de porcentajes, estos hacen referencia a:

- Porcentaje total (%): Porcentaje sobre la suma de las respuestas válidas más los valores perdidos, es decir, sobre el total de la muestra en estudio.
- Porcentaje válido (% válido): Porcentaje sobre el total de respuestas válidas, es decir, con dato en la variable.

En variables cualitativas donde sea posible dar más de una respuesta se presentan “tablas de respuesta múltiple”. Estas tablas muestran el número de pacientes que indican cada una de las opciones, por lo que la suma de todos los pacientes en cada opción puede superar al número de pacientes en estudio y esto conlleva a que la suma de los porcentajes puede superar el 100%.

Se presentan los intervalos de confianza al 95% para las principales variables de los objetivos.

I. Análisis bivariante

Estos test se han hecho en todos los casos bilaterales y con un nivel de significación de 0,05.

- ✓ Se han realizado, en la comparación de variables cuantitativas, los test estadísticos para muestras independientes paramétricos (t-test) o no paramétricos (*Mann-Whitney*) en función de la distribución muestral. En estos casos el p-valor inferior a 0,05 indica existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados.

- ✓ En la comparación de variables cualitativas se ha empleado el estadístico de χ^2 chi-cuadrado o de *Fisher*, en función del porcentaje de celdas obtenido con frecuencia inferior a 5. El valor $p < 0,05$ indica existencia de relación estadísticamente significativa entre las dos variables comparadas.
- ✓ Para las variables cualitativas medidas en dos momentos diferentes se ha utilizado el test de *McNemar*. El p-valor asociado inferior a 0,05 indica existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de las dos variables comparadas antes y después.
- ✓ En la comparación de variables cuantitativas en dos momentos diferentes (t-t pareado o *Wilcoxon*). El valor $p < 0,05$ indica existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios o distribuciones de las dos variables comparadas.

Los test de hipótesis que se han realizado han sido en todos los casos bilaterales y con un nivel de significación de 0,05.

Se utilizaron análisis de regresión multivariante para evaluar el efecto de diferentes parámetros sobre los cambios en el índice EQ-5D, por tipo de cáncer. Un total de 21 posibles variables pronósticas fueron examinados en base de estudios previos y las variables incluidas en el presente estudio. Los modelos de regresión inicialmente incluyeron variables que mostraron un valor de $p < 0,15$ en el análisis bivariante y luego secuencialmente eliminando las variables que no fueron significativas cuando se ingresaron en el modelo. La variable dependiente fue el cambio en el índice EQ-5D y las variables independientes consideradas inicialmente y probadas para su inclusión en los modelos para los distintos tipos de cáncer fueron la edad, el sexo (excepto para el cáncer de mama), tiempo desde el diagnóstico, el ECOG al inicio del estudio, informes de ansiedad/depresión en ambas visitas en el correspondiente EQ-5D dimensión, presencia y localización de las metástasis, la quimioterapia y/o radioterapia paliativa y curativa, número de línea de tratamiento, el uso de un tratamiento analgésico, opioides mayores (tercer escalón), antieméticos y/o laxantes al inicio del estudio, las puntuaciones en el índice EQ-5D, EQ-EVA y BPI intensidad al inicio del estudio, el

cambio en la BPI e interferencia subescalas, pronóstico según la clasificación de Edmonton, y la función intestinal al inicio del estudio.

II. Cambio respecto a basal

Para algunas variables de los objetivos secundarios se ha calculado la diferencia en el momento (Mes 3) respecto a la variable en el momento basal como la diferencia **Mes3-Basal**.

También se presenta, para el cambio respecto al mes 3, el análisis cualitativo de las frecuencias absolutas y relativas en aquellos pacientes que hayan presentado mejoría, igualdad o empeoramiento respecto a la visita basal.

III. Tamaño del efecto (Effect Size: ES)

Es un índice que nos indica, en variables cuantitativas, la magnitud del cambio cuando éste ha sido estadísticamente significativo (la significación estadística se realizó mediante análisis pareado) (**Cohen, 1988**). Se considera ES de 0,20 como un cambio pequeño, de 0,5 a 0,8 un cambio moderado y a partir de 0,80 un gran cambio.

Su fórmula es la siguiente, siendo i=inicial y f=final:

$$\text{Tamaño del efecto en valor absoluto} = \frac{\bar{x}_i - \bar{x}_f}{\sigma_i}$$

Cohen	Resultado	Magnitud
0,20	De 0 a 0,35	Pequeña
0,50	De 0,36 a 0,65	Media
0,80	A partir de 0,66	Grande

IV. Clasificación de Pareto

Los cambios en los perfiles de EQ-5D desde la basal fueron analizados utilizando la Clasificación de Pareto de Cambios en la Salud (**Devlin et al, 2010**). Este utiliza los cambios en los datos del perfil EQ-5D para los pacientes individuales entre dos puntos de tiempo y los clasifica ya sea como mejoría (mejor en al menos una dimensión y no es peor en cualquier otra dimensión), empeoramiento (peor en al menos una

dimensión y no hay mejoría en cualquier otra dimensión), sin cambios (los dos perfiles idénticos en todas las dimensiones) o 'mezclados' (algunas dimensiones mejoraron, algunos empeoraron). Se calcularon los números y porcentajes de pacientes en cada categoría para los 4 tipos diferentes de cáncer más frecuentes.

Todos estos análisis han sido realizados con el paquete estadístico SPSS Versión 17. Al ser el tamaño de la muestra muy grande, los porcentajes totales y válidos coinciden cuando el N “no disponible” es suficientemente pequeño por el redondeo.

6. Resultados

Los resultados que se presentan inicialmente son aquellos referidos a la población completa del estudio, que nos permiten conocer sus características generales, es decir el análisis descriptivo.

Posteriormente se plantean los resultados obtenidos según el objetivo principal del estudio en relación a los cuatro tumores más frecuentes dentro de la muestra.

Se incluyeron 2643 pacientes en el estudio de los que hay datos disponibles en la visita basal. Los tumores más frecuentes que suponen 1711 pacientes fueron, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal y cáncer de mama.

Se expondrán los resultados en relación a los objetivos secundarios referidos a todos los pacientes evaluables, para definir la evolución de la calidad de vida en pacientes oncológicos con dolor moderado-severo. También se estudia la evolución del dolor, el estado funcional, sueño y la función intestinal de los pacientes oncológicos con dolor moderado-severo. Se identifica el impacto de los protocolos de soporte en la evolución del dolor de los pacientes oncológicos con dolor moderado-severo. Por último, se compara la calidad de vida valorada por el paciente y por el investigador (personal sanitario).

6.1. Población de análisis

6.1.1. Pacientes evaluables

Se incluyeron en el estudio un total de 2736 pacientes de los cuales el 96,6% fueron evaluables. Un total de 93 pacientes no fueron evaluables. Analizando los datos de la visita basal, 3 pacientes incumplían al menos un criterio de selección o no completaron los datos de la visita basal y de 26 pacientes no se disponen de datos en la visita basal. El resto incumplen ($EVA \geq 4$) en al menos una de las mediciones (máxima, mínima, media, actual) del CBD de la visita basal o no se ha podido comprobar dicho criterio por no disponer del dato.

6.2. Análisis descriptivo

En este análisis se exponen los datos generales de los pacientes en la visita basal, visita el mes 1 y visita el mes 3. Es un análisis descriptivo para conocer la población del estudio y las variables que posteriormente se compararán para dar respuesta a los objetivos expuestos previamente.

6.2.1. VISITA BASAL

6.2.1.1. Datos sociodemográficos y clínicos

I. Sexo

El 62,5% (1652 pacientes) de los participantes en el estudio fueron hombres y el 37,5% (991 pacientes) mujeres.

II. Edad

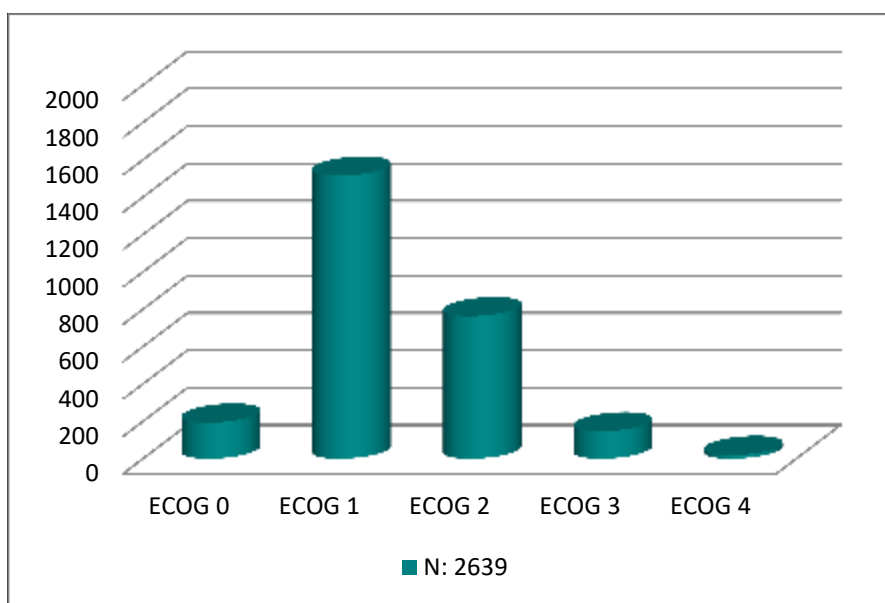
La edad media de inclusión en el estudio fue de 63,9 años (D.T: 11,8 años), refleja la población oncológica habitual. Edad máxima de 97 años y mínima de 19.

III. Estado funcional

A continuación se muestra el estado funcional de los pacientes (ECOG PS). En los casos en los cuales no se disponía del ECOG PS se ha unificado con el valor del Índice de *Karnofsky*. Se obtuvieron datos de 2639 pacientes (4 pacientes sin datos).

El 57,4 % (1516 pacientes) tenían ECOG 1, fue la situación más frecuente, después ECOG 2, que presentaban 28,9% (763 pacientes). El 7,3% presentaban ECOG 0, y sólo el 5,6% (147 pacientes) y el 0,8% (20 pacientes) presentaban ECOG 3 y ECOG 4 respectivamente.

Gráfico 1. Estado funcional-Visita Basal



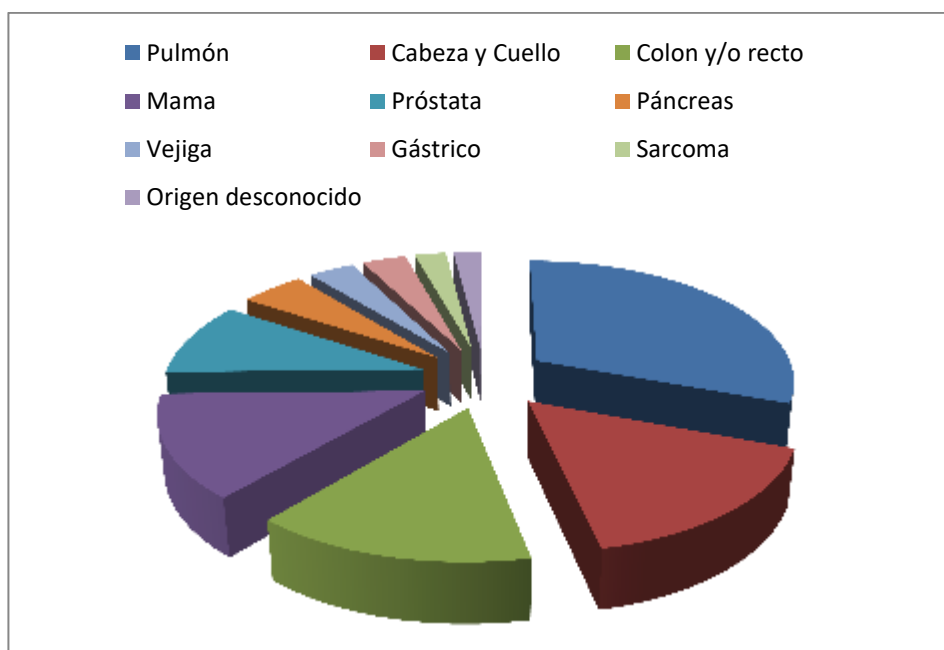
IV. Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad oncológica

Se define como el tiempo transcurrido desde momento del diagnóstico de la enfermedad oncológica hasta el momento de inclusión en el estudio, se obtuvieron datos de 2633 pacientes, fue de 19,7 meses con una mediana de 8 meses.

V. Localización del tumor primario

Los tumores más frecuentes fueron, en primer lugar cáncer de pulmón, con 706 pacientes (26,7%), cáncer de cabeza y cuello 366 pacientes (13,8%), en tercer lugar cáncer colorrectal con 335 pacientes (12,7%), cáncer de mama con 308 pacientes (11,7%), en quinto lugar el cáncer de próstata con 22 pacientes (8,4%). La representación del resto de tumores es muy variada pero con un número muy pequeño de pacientes, lo que limita el análisis de los datos (gráfica 2).

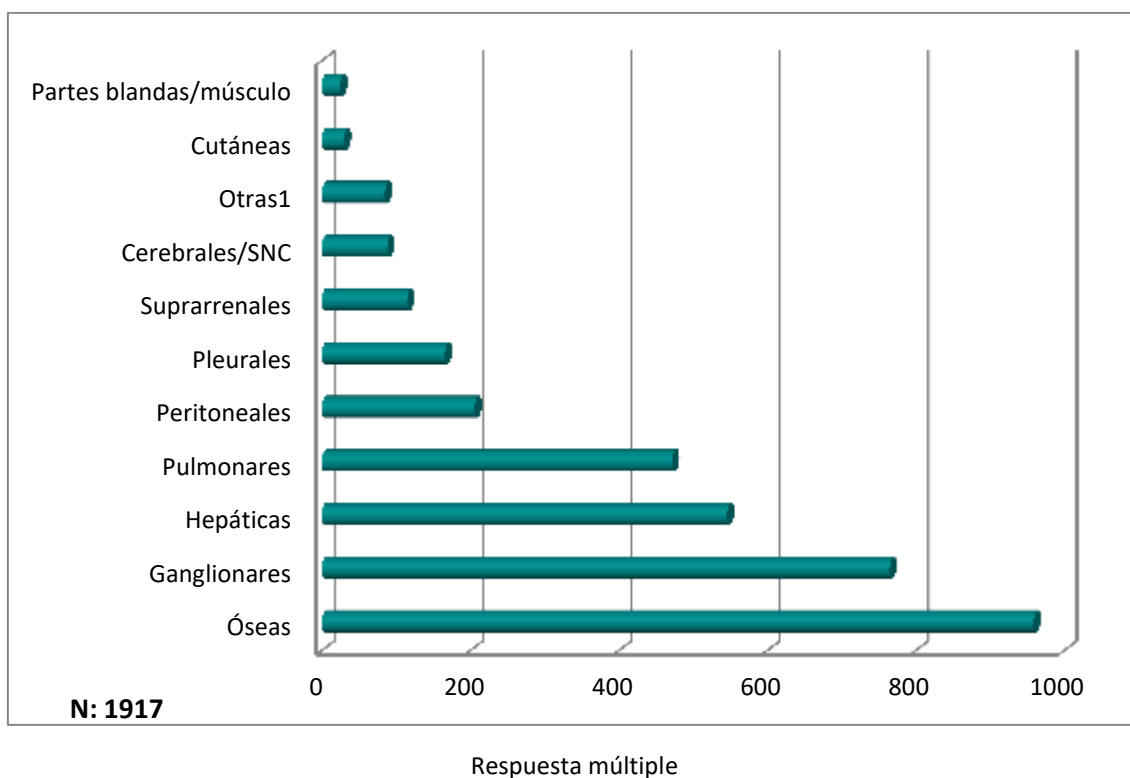
Gráfico 2. Diez tumores más frecuentes de la muestra



VI. Metástasis

La mayoría de los pacientes presentaban metástasis en el momento de inclusión en el estudio, se obtuvieron datos de 2641 pacientes, de los cuales el 72,6% presentaban metástasis. La localización más frecuente fue la ósea en un 50%, después la localización ganglionar en 39,9%, hepática 28,5% y pulmonar en 24,6%. Se evidenciaron múltiples localizaciones todas ellas con un porcentaje menor del 10% (gráfica 3).

Gráfico 3. Localizaciones más frecuentes de metástasis



*Porcentaje calculado sobre el total de pacientes analizados (N=2643).

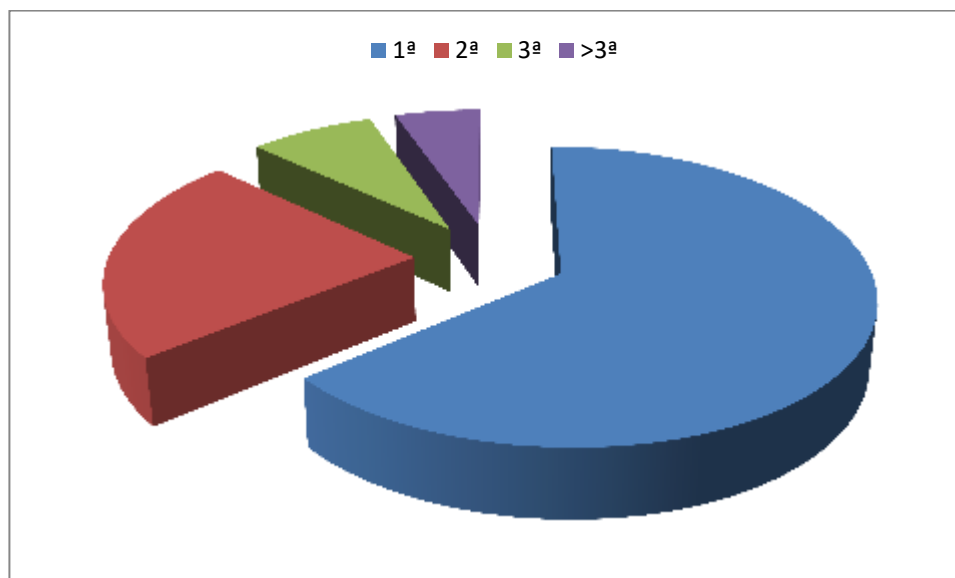
**Porcentaje calculados sobre el total de pacientes que presentan metástasis (N=1917).

VII. Quimioterapia

Los datos se obtuvieron del total 2643 pacientes. Los 1736 pacientes (65,7%) que reciben quimioterapia, se muestran las siguientes variables; el 27% de los pacientes (468 pacientes) estaban en tratamiento sistémico con intención curativa. De todos los pacientes que recibieron quimioterapia, el 63,9% de los pacientes, se encontraban en primera línea de tratamiento, el 23% en segunda línea, el 7,8% en tercera línea y el 5,3 en líneas posteriores a la tercera (tabla 14 y gráfica 4).

Tabla 14. Tratamiento quimioterápico e intención

		N	% Total	% Válido
Curativo	No	1267	73,0	73,0
	Sí	468	27,0	27,0
	Total válido	1735	99,9	100,0
Sin dato		1	0,1	-
Total		1736	100,0	-

Gráfico 4. Número de líneas de tratamiento de quimioterapia

VIII. Radioterapia

Los datos se obtuvieron del total 2643 pacientes. Los 1109 pacientes (42%) que reciben radioterapia, se muestran las siguientes variables, la intención curativa del tratamiento fue en 42,1% de los pacientes (467 pacientes). El 57,7% recibió tratamiento radioterápico con intención paliativa. Un paciente indicó recibir ambos tipos de radioterapia, a continuación se muestra la tabla resumen (tabla 15):

Tabla 15. Tratamiento radioterápico e intención

		N	% Total	% Válido
Radioterapia	Paliativa	640	57,7	57,8
	Curativa	467	42,1	42,1
	Paliativa + Curativa	1	0,1	0,1
	Total	1108	99,9	100,0
Sin dato		1	0,1	-
Total		1109	100,0	-

IX. Soporte (Analgesia / Antiemesis / Laxantes)

La mayoría de los pacientes recibieron analgesia previamente o se prescribió en la consulta, se obtuvieron datos de un total de 2643 pacientes. El 99,1% (2617 pacientes) recibía analgesia en la visita basal, sólo el 0,9% (25 pacientes) no recibían analgesia en la visita basal. Se refiere a los datos del tratamiento que reciben los pacientes tras la inclusión en el estudio. En el CBD se refleja lo que previamente recibió el paciente.

Los datos en función de la escalera analgésica de la OMS, se resumen en la siguiente tabla. Lo más frecuente fue el uso de varios fármacos, la mayoría de los pacientes recibieron medicación de 3º escalón el 79,3%, dado que el criterio de inclusión fundamental era presencia de dolor moderado-grave, EVA \geq 4. El uso de fármacos de primer escalón, fundamentalmente antiinflamatorios no esteroideos (AINES), en un 56,4%, los datos se resumen en la tabla 16.

Tabla 16. Tratamiento analgésico en función de la escalera de OMS y tratamiento de soporte

	N	%*	%**
1º escalón	1477	55,9	56,4
2º escalón	287	10,9	11,0
3º escalón	2074	78,5	79,3
Laxantes	903	34,2	34,5
Antieméticos	692	26,2	26,4

Respuesta múltiple, los pacientes pueden recibir más de un tratamiento.

*Porcentaje calculado sobre el total de pacientes analizados (N=2643).

**Porcentaje calculados sobre el total de pacientes que reciben/prescriben analgesia (N=2617).

6.2.1.2. Caracterización del dolor

Las causas del dolor que se recogen en este estudio están relacionadas con el tumor primario y/o la existencia de metástasis en un 38,1% y 52,7% respectivamente, siendo mixtas en la mayoría de los casos. En un 15,1% el tratamiento antineoplásico estaba relacionado con el dolor. La presencia de dolor no relacionado con el cáncer en un 10,2%, es un dato que se tendrá en cuenta en la discusión, se resumen los datos en la tabla 17.

Tabla 17. Etiología del dolor

		N	% *
Dolor secundario a:	Tumor primario	1007	38,1
	Metástasis	1393	52,7
	Tratamiento antineoplásico	399	15,1
	Otros no relacionados con el cáncer	270	10,2
	Sin dato	67	2,5

Respuesta múltiple, los pacientes pueden recibir más de un tratamiento.

*Porcentaje calculado sobre el total de pacientes analizados (N=2643).

I. Cuestionario breve para la evaluación del dolor (CBD)

El cuestionario breve del dolor (CBD), o *Brief Pain Inventory (BPI)*, es un cuestionario autoadministrado y de fácil comprensión que contiene dos dimensiones:

- **Intensidad del dolor.** Contiene 4 ítems: Peor dolor, menor dolor, dolor medio y dolor ahora (la puntuación resumen se calcula como el valor promedio de los 4 ítems).
- **Interferencia del dolor en las actividades de la vida del paciente.** Contiene 7 ítems: interferencia con relaciones sociales, disfrute de la vida, estado de ánimo, sueño, deambulaci3n, actividades generales, trabajo (se ha calculado la puntuaci3n resumen como la suma de los 7 ítems).

Cada uno de los ítems se evalúa desde la experiencia durante la semana previa, mediante una escala numérica que va de 0 (ausencia de dolor/interferencia en la vida diaria) a 10 (peor dolor imaginable/afectaci3n máxima en la vida diaria). Estos 11 ítems proporcionan dos puntuaciones resumen, una para cada dimensi3n. Adem3s, el cuestionario consta de 4 ítems adicionales, no incluidos en ninguna de las dos dimensiones anteriores, que evalúan el nivel de alivio, el tratamiento para el dolor que se proporciona al paciente, la localizaci3n del dolor y si el paciente ha sentido dolor distinto a dolores comunes.

A. Dolor distinto a dolores comunes (Pregunta 1 del CBD)

El 82,3% (2174 pacientes) respondieron afirmativamente a la primera pregunta del CBD, los datos se obtuvieron de 2642 pacientes. No se dispuso del dato de un solo paciente (tabla 18).

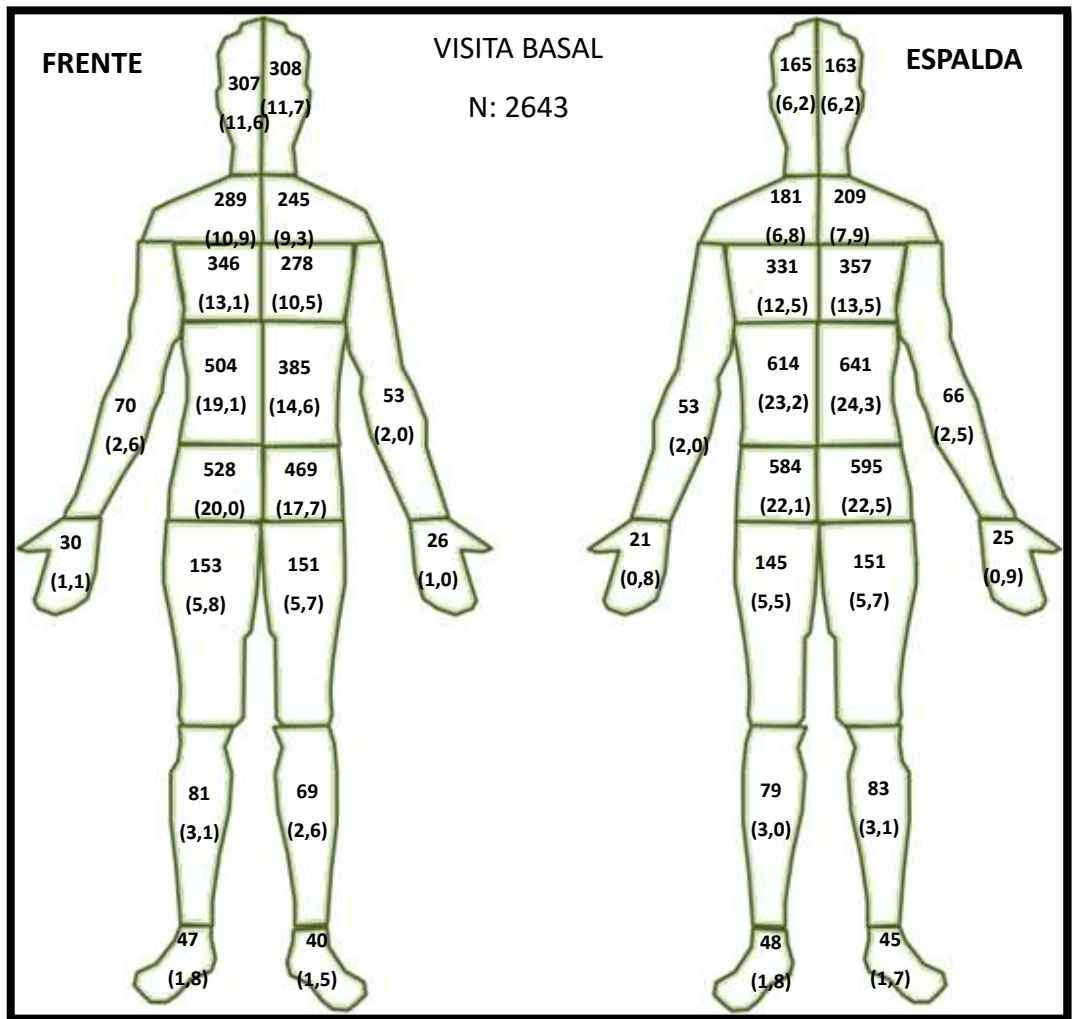
Tabla 18. Pregunta 1 de CBD. Visita basal

		N	% Total	% Válido
Todos hemos tenido dolor alguna vez en nuestra vida, ¿En la actualidad, ha sentido un dolor distinto a estos dolores comunes?	No	468	17,7	17,7
	Sí	2174	82,3	82,3
	Total válido	2642	100,0	100,0
Sin dato		1	0,0	-
Total		2643	100,0	-

B. Parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave (Pregunta 2 del CBD)

Los pacientes indicaron en el dibujo, una X con un lápiz, donde sentían el dolor más grave (figura 8).

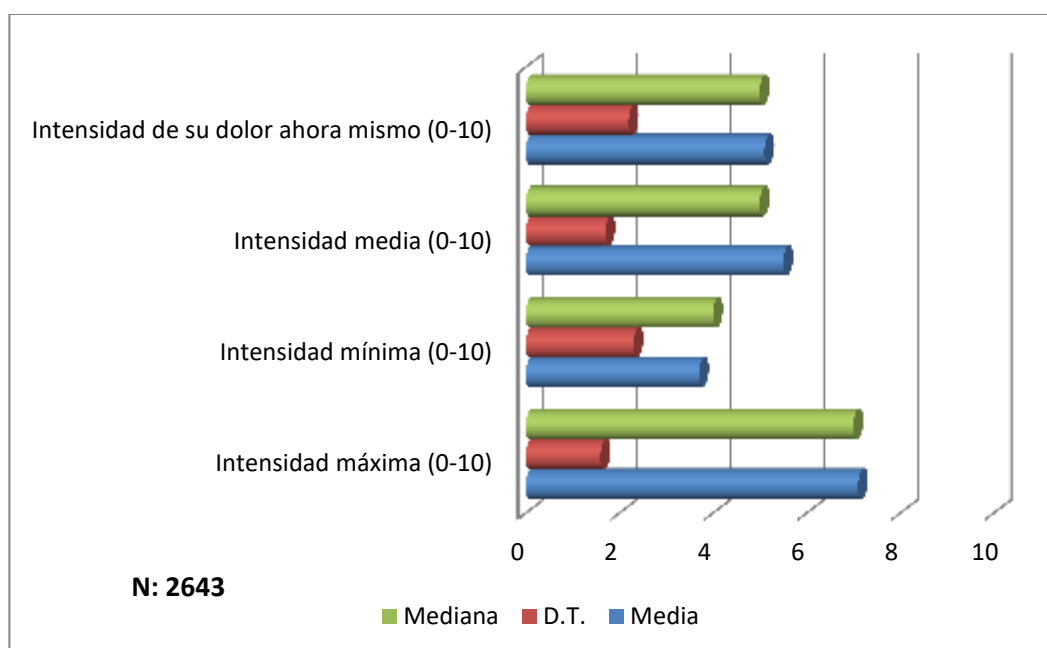
Figura 8. Parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave (Pregunta 2 del CBD)-visita basal



C. Intensidad del dolor (Preguntas 3, 4, 5 y 6 del CBD)

Las siguientes cuatro preguntas se refirieron a la intensidad del dolor, a la intensidad máxima, intensidad mínima, media y la intensidad en el momento de completar el cuestionario. Los límites fueron 0, no presencia de dolor y 10 dolor insoportable. Los datos se obtuvieron en la visita basal de 2643 pacientes. La intensidad máxima media fue de 7,1 (DT 1,6), la intensidad mínima fue de 3,7 (DT 2,3), la intensidad media referida por el paciente fue de 5,5 (DT 1,7) y la intensidad del dolor en el momento de completar el cuestionario fue de 5,1(DT 2,2), se resume en la gráfica 5.

Gráfico 5. Intensidad del dolor (Preguntas 3, 4, 5 y 6 del CBD)-visita basal



0: Ningún dolor/10: El peor dolor imaginable

Se obtuvo la media de los 4 ítems previos en la visita basal. Todos los pacientes que completaron el CBD, presentaban dolor moderado-grave ($EVA \geq 4$), dolor medio de 5,3 (DT 1,7).

Tabla 19. Dolor medio en la visita basal

	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Dolor medio visita basal (4 mediciones)	5,3	1,7	5,3	1,3	10,0	4,0	6,5	2643

0: Ningún dolor/10: El peor dolor imaginable

D. ¿Qué tratamiento o medicación recibe para el dolor? (Pregunta 7 CBD)

La pregunta 7 del CBD, hace referencia a los tratamientos recibidos. Las tablas que resumen los tratamientos se completaron con respuesta múltiple, es decir que los pacientes podían recibir más de un tratamiento. Se resumen los tratamientos analgésicos, y tratamientos coadyuvantes, así como los tratamientos alternativos, en la tabla 21. Los datos se exponen del porcentaje calculado sobre los pacientes con al menos una respuesta, que fueron en la visita basal el 87,9% (2322 pacientes) los que al menos habían recibido un tratamiento, el 12,1 % (321 pacientes) no habían recibido ningún tratamiento. El 83,9% (1948 pacientes) recibieron tratamiento no opioide, el 37,8% (877 pacientes) recibieron opioides de 3^{er} escalón, el 20,5% (475 pacientes) estaban en tratamiento con opioides de 2^o escalón.

Tabla 20. Resumen tratamiento visita basal

	N	%*	%**
No opioide	1948	73,7	83,9
Opioides mayores (3^{er} escalón)	877	33,2	37,8
Opioides menores (2^o escalón)	475	18,0	20,5
Tratamiento no analgésico	552	20,9	23,8
Total de pacientes con al menos un tratamiento	2322	87,9	100,0
Total pacientes sin datos de tratamiento	321	12,1	-
Total de pacientes en el estudio	2643	100,0	-

Pregunta de respuesta múltiple.

*Porcentaje calculado sobre el total de pacientes (N=2643).

** Porcentaje calculado sobre los pacientes con al menos una respuesta (N=2322).

Se recogieron los datos de la medicación concomitante para la depresión, así como benzodiacepinas. También se recogió la medicación coadyuvante (corticoides, anticonvulsivantes...) y los tratamientos analgésicos intervencionistas, como bloqueos nerviosos, rehabilitación, neuroestimulación eléctrica transcutánea (TENS), así como técnicas alternativas como masajes, acupuntura...

Dentro del tratamiento no opioide recogido en la visita basal, los datos se calcularon del total de pacientes (2643), el 52,4% estaban en tratamiento con AINES, el 35,3% en tratamiento con paracetamol, casi el 16% en tratamiento con corticoides.

Si nos centramos en los datos de aquellos pacientes en tratamiento con opioides en la visita basal (tabla 22), el 11,2% estaba en tratamiento con tramadol y el 4,8% con tramadol/paracetamol. El 2,3% estaba en tratamiento con combinación codeína/paracetamol. En relación con los pacientes en tratamiento con opioides mayores, los porcentajes son muy variados, el 13,3% oxicodona/naloxona, el 12,1% recibía fentanilo, el 4,7% morfina, el 2,2% oxicodona, el 1,2% hidromorfona, el 1% buprenorfina y el 0,5% tapentadol.

Tabla 21. Tratamiento opioide y no opioide en la visita basal

Tratamiento no opioide en visita basal	N	%
AINE	1385	52,4
Paracetamol	933	35,3
Corticoides	421	15,9
Otros	4	0,2
Tratamiento opioide en visita basal	N	%
Paracetamol/Codeína	60	2,3
Tramadol	296	11,2
Tramadol/Paracetamol	126	4,8
Buprenorfina	26	1,0

Tratamiento no opioide en visita basal	N	%
Fentanilo	321	12,1
Hidromorfona	32	1,2
Morfina	125	4,7
Oxicodona	59	2,2
Oxicodona/Naloxona	352	13,3
Tapendatol	12	0,5
Otros	3	0,1

Pregunta de respuesta múltiple.

Porcentaje calculado sobre el total de pacientes (N=2643).

Se recogieron en la visita basal los tratamientos antidepresivos y/o ansiolíticos que tomaban los pacientes teniendo en cuenta el total que fueron 2643, el 8,7% (230 pacientes) recibían benzodiacepinas, el 3,6% (94 pacientes) recibían amitriptilina, el 0,6% (17 pacientes) duloxetina, el 0,3% (9 pacientes) paroxetina y el 0,9% otros.

También se recogieron datos de los tratamientos anticonvulsivantes que recibían los pacientes en la visita basal, del total de 2643 pacientes, el 5,9% (157 pacientes) recibían pregabalina, el 2,5% (66 pacientes) recibían gabapentina, dentro de otros sólo 4 pacientes el 0,2%.

Dentro de los tratamientos no farmacológicos analgésicos, se incluyeron 23 pacientes (0,9%) tratados con masajes, 14 pacientes (0,5%) tratados con rehabilitación, 5 pacientes (0,2%) tratados con terapia ocupacional, 2 pacientes tratados con acupuntura y dentro del grupo de otros se incluyeron 20 pacientes.

E. Porcentaje de alivio con el tratamiento (Pregunta 8 CBD)

La pregunta 8 del CBD hace referencia al alivio del paciente en relación al tratamiento analgésico y otras intervenciones que se hayan realizado, se mide en porcentaje, y está referido a las 24 horas previas al cuestionario. Donde 0 es ningún alivio y 100 el alivio total, los pacientes en la visita basal refirieron alivio 37,3% (DT 25,9), los datos se obtuvieron de 2643 pacientes (tabla 23).

Tabla 22. Pregunta 8 del CBD-visita basal

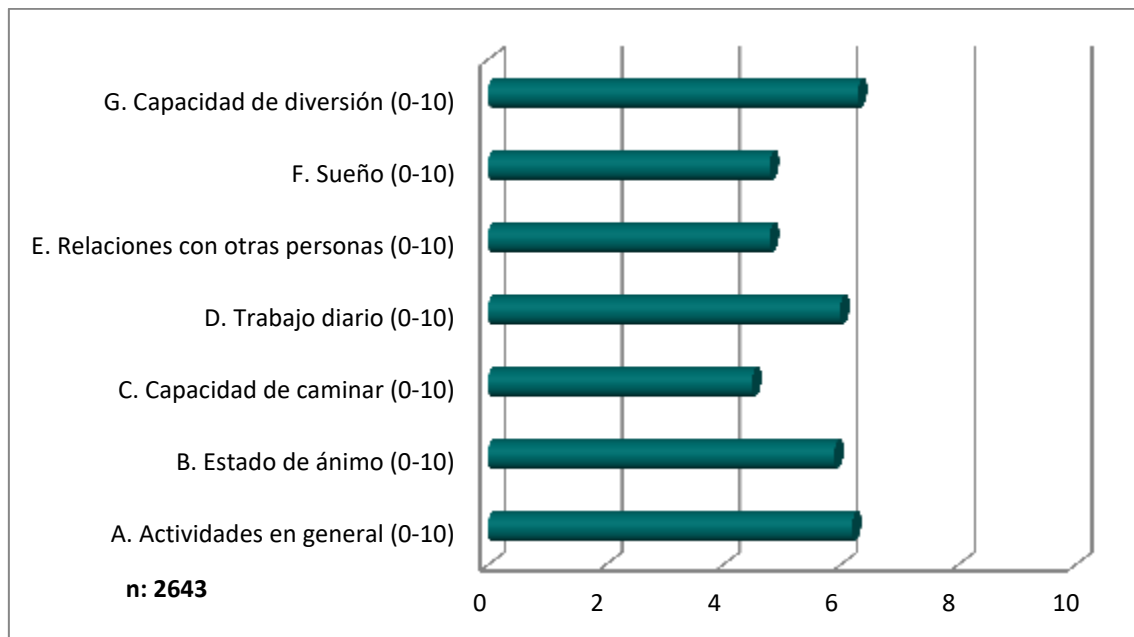
	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
8. En las últimas 24 horas, ¿cuánto alivio (%) ha sentido con el tratamiento o con el medicamento?	37,3	25,9	30,0	0,0	100,0	20,0	60,0	2643

0%: Ningún alivio/100%: Alivio total

F. Interferencias en la vida diaria del paciente

El CBD mide la interferencia del dolor en distintos aspectos de la calidad de vida del paciente en las 24 horas previas a la realización del cuestionario. Se obtuvieron datos de 2643 pacientes. Los valores se encuentran entre 0, mínima interferencia y 10 máxima interferencia. Se reflejan en esta tabla, tanto las esferas donde influye así como la magnitud. Mide 7 aspectos fundamentales. La mayor interferencia se produce en la “capacidad de diversión” valor medio de 6,3 (DT 2,5) y en las “actividades en general” con un valor medio de 6,2 (DT 2,2) (gráfico 5). La suma media de todos los ítems (A+G) fue de 38,5 (DT 15), con un valor mínimo de 0 y máximo de 70.

Gráfico 6. Interferencia del dolor en las últimas 24 horas-visita basal



II. Clasificación del dolor oncológico Sistema de Edmonton, Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP)

Este sistema intenta buscar factores pronósticos para predecir el alivio del dolor, en función de características del dolor, del paciente y del tratamiento. Se recoge en la visita basal y en la visita 3. Se utilizó el Sistema original de Bruera *et al*, como se muestra en la tabla 23.

Tabla 23. Sistema original de Edmonton-visita basal

	N	% Total
Dolor visceral, ósea, partes blandas	2385	90,2
Dolor neuropático, mixto o desconocido	1238	46,8
Dolor incidental	1086	41,1
Sufrimiento emocional	780	29,5
Escalada lenta de opioides	473	17,9
Antecedentes de enolismo y/o adicción	251	9,5
Sin dato	1	0,0

Respuesta múltiple, los pacientes pueden haber indicado más de una categoría.

*Porcentaje calculado sobre el total de pacientes analizados (N=2643).

La existencia de al menos un factor de los detallados a continuación, clasifica al paciente con mal pronóstico: dolor neuropático, mixto o desconocido o dolor incidental o sufrimiento emocional o escalada rápida de dosis de opioides o antecedentes de enolismo y/o adicción. Se consideraron de buen pronóstico el 2,2% (58 pacientes) (tabla 26), en los que el componente del dolor era visceral, óseo o de partes blandas y había sido tratado con una escalada lenta de opioides.

El 97,8% (2584 pacientes) entraron dentro del grupo de mal pronóstico (tabla 24). No se dispone de datos de un paciente.

Tabla 24. Pacientes con mal pronóstico Edmonton-visita basal

	N	% Total
Dolor visceral, ósea, partes blandas	2328	90,1
Dolor neuropático, mixto o desconocido	1238	47,9
Dolor incidental	1086	42,0
Sufrimiento emocional	780	30,2
Escalada rápida de opioides	415	16,1
Antecedentes de enolismo y/o adicción	251	9,7

Respuesta múltiple, los pacientes pueden haber indicado más de una categoría.

*Porcentaje calculado sobre el total de pacientes que presenta mal pronóstico (N=2584).

La inclusión de la mayoría de los pacientes en el grupo de mal pronóstico no depende sólo de un factor, el más frecuente fue la existencia de dolor neuropático o mixto en casi la mitad de los pacientes el 47,9% y la presencia de dolor incidental en el 42%. La relación entre el sufrimiento emocional y el dolor oncológico está clara y avalada por la literatura como se comentará en la discusión, estando presente en hasta un tercio de los pacientes. La existencia de antecedente de enolismo y/o adicción aparece en casi el 10% de la muestra, dato a tener en cuenta en relación con el tipo de población de la muestra y sus características demográficas.

Tabla 25. Pacientes con buen pronóstico Edmonton - visita basal

	N	% Total
Dolor visceral, ósea, partes blandas	57	98,3
Dolor neuropático, mixto o desconocido	0	0,0
Dolor incidental	0	0,0
Sufrimiento emocional	0	0,0
Escalada lenta de opioides	58	100,0
Antecedentes de enolismo y/o adicción	0	0,0

Respuesta múltiple, los pacientes pueden haber indicado más de una categoría.

*Porcentaje calculado sobre el total de pacientes que presenta buen pronóstico (N=58).

III. Función intestinal

El índice de función intestinal (BFI, por sus siglas en inglés) es un cuestionario de 3 ítems administrado por el médico y respondido por el paciente que evalúa el estreñimiento inducido por opioides en dolor crónico oncológico y no oncológico desde el punto de vista del paciente. El paciente valora la gravedad de cada componente usando una escala numérica del 0 al 100, donde 0=sin problema y 100=el problema más grave. El paciente valora su percepción de cada ítem desde su experiencia durante los 7 días previos. Los ítems son: facilidad de evacuación, sensación de evacuación del intestino incompleta y el juicio personal del paciente con respecto a su estreñimiento.

La puntuación total se calcula como la media aritmética de la puntuación de los 3 ítems. Una puntuación menor o igual a 30 indica un funcionamiento del intestino normal. El BFI ha sido validado y es fiable para la evaluación del estreñimiento en pacientes con dolor crónico. Para hacer el cálculo de la medida resumen los tres ítems deben ser completados, en caso de faltar al menos uno no se consideró el paciente para este análisis, se resume en el gráfico 7.

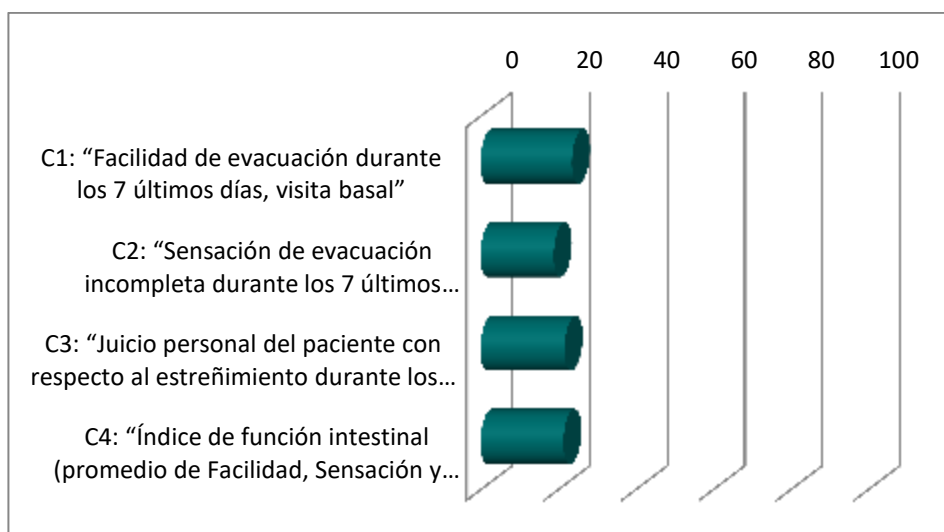
C1: **“Facilidad de evacuación durante los 7 últimos días, visita basal”**

C2: **“Sensación de evacuación incompleta durante los 7 últimos días, visita basal”**

C3: **“Juicio personal del paciente con respecto al estreñimiento durante los 7 últimos días, visita basal”**

C4: **“Índice de función intestinal (promedio de Facilidad, Sensación y Juicio personal), visita basal”**

Gráfico 7. Índice de función intestinal - visita basal

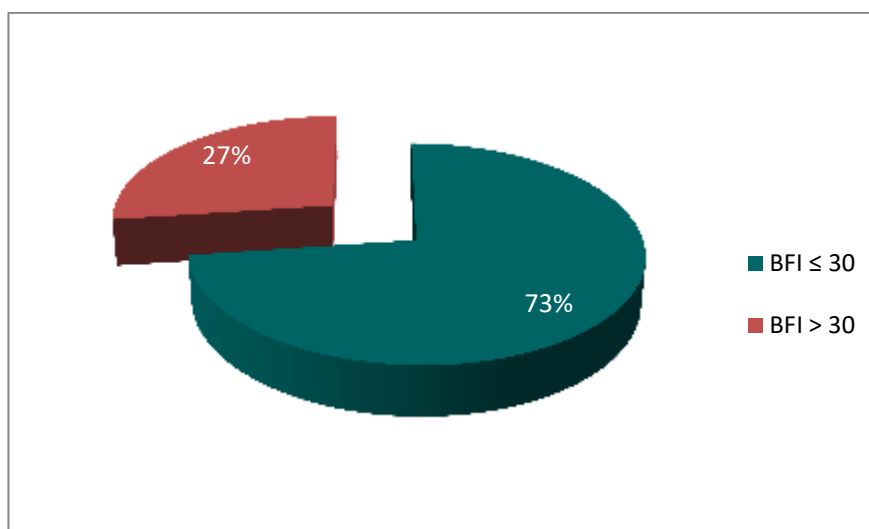


Estos datos son llamativos dado que el porcentaje esperado de estreñimiento en relación con opioides esperado es mayor (tabla 26). Un total de 695 pacientes refirieron BFI>30 (gráfico 8).

Tabla 26. Resultados generales de BFI - visita basal

	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N válido
C1	23,6	27,6	10,0	0,0	100,0	0,0	40,0	2560
C2	18,9	26,3	5,0	0,0	100,0	0,0	30,0	2557
C3	21,7	27,1	10,0	0,0	100,0	0,0	40,0	2558
C4	21,4	25,9	10,0	0,0	100,0	0,0	33,3	2557

0: Sin problema/100: El problema más grave

Gráfico 8. Porcentajes de BFI-visita basal

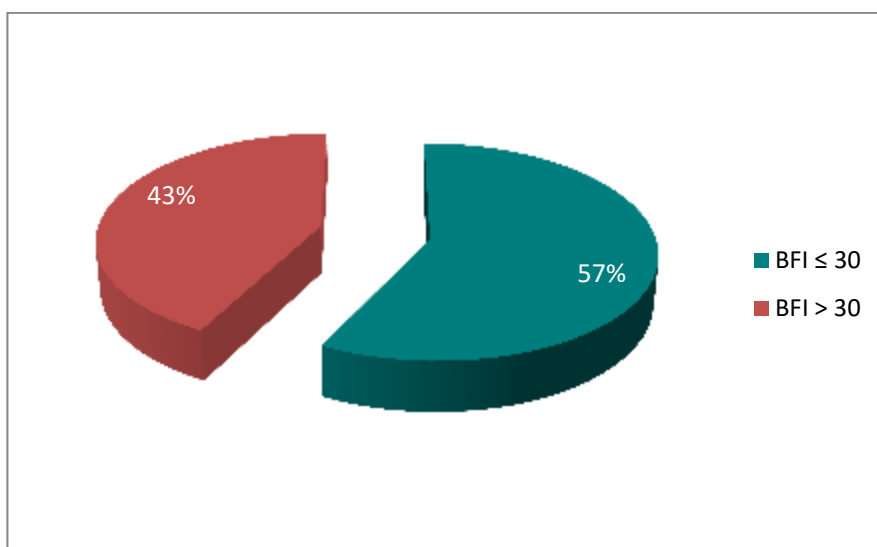
Se realizó de nuevo el análisis de los ítems de la función intestinal, sin tener en cuenta los pacientes que indicaron cero en las tres preguntas que forman el índice BFI, fueron un total de **922 pacientes**. Cuando se excluyeron esos pacientes el porcentaje de alteraciones en la función intestinal superó el 30 en 3 ítems (C1, C3 y C4) (tabla 27). Afectó al 42,5 % (695 pacientes) (gráfico 9), cifras más similares a la literatura y los efectos secundarios descritos en pacientes en tratamiento con opioides mayores en dolor moderado-severo, como se describe previamente.

Tabla 27. BFI categorizado- visita basal

	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N válido
C1	36,8	26,5	30,0	0,0	100,0	10,0	50,0	1635
C2	29,5	27,7	20,0	0,0	100,0	10,0	50,0	1635
C3	34,0	27,0	30,0	0,0	100,0	10,0	50,0	1635
C4	33,5	25,4	26,7	0,3	100,0	11,7	50,0	1635

0: Sin problema/100: El problema más grave

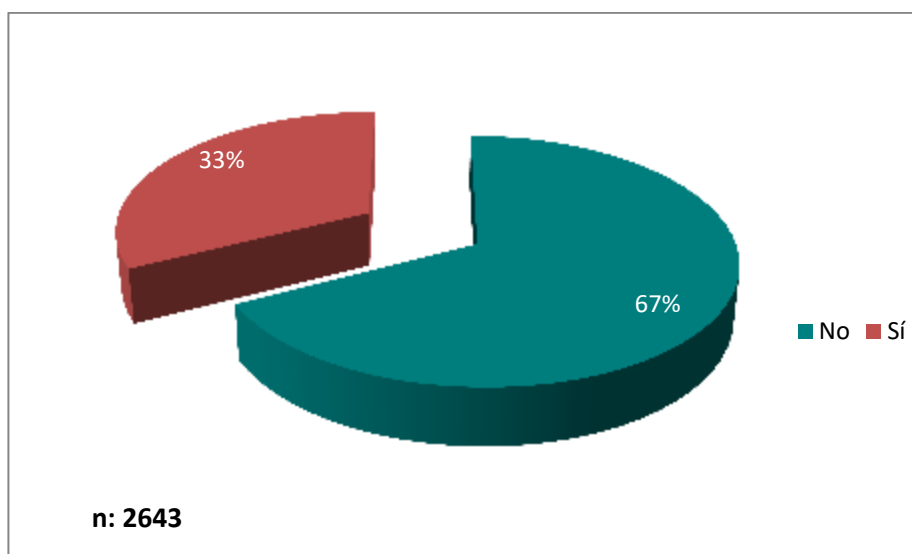
Gráfico 9. BFI categorizado-visita basal



IV. Impacto de la función intestinal en la calidad de vida

El estreñimiento es un síntoma que impacta en la calidad de vida de los pacientes oncológicos, para conocer su magnitud, se preguntó a los pacientes, el 32,6% respondió de forma afirmativa. Para conocer en qué medida se valoró de 0 (no tiene problemas gastrointestinales) a 10 (muchísimos problemas). A la pregunta de “¿Cómo impacta en su calidad de vida?” en los 860 pacientes que refirieron tener problemas intestinales fue de una media de 4,8 (DT 2,1) (gráfico 10).

En estos pacientes que consumen opioides, la presencia de disfunción intestinal asociada a opioides, puede ser valorada con esta herramienta. Teniendo en cuenta que estos datos fueron de la vista basal donde el porcentaje de pacientes tratados con opioides mayores fue menor.

Gráfico 10. ¿Tiene el paciente problemas gastrointestinales en visita basal?

Si se aplica el BFI a aquellos pacientes que presentan problemas gastrointestinales (860 pacientes) que impactan en su calidad de vida, el 63% presentan estreñimiento importante (tabla 28).

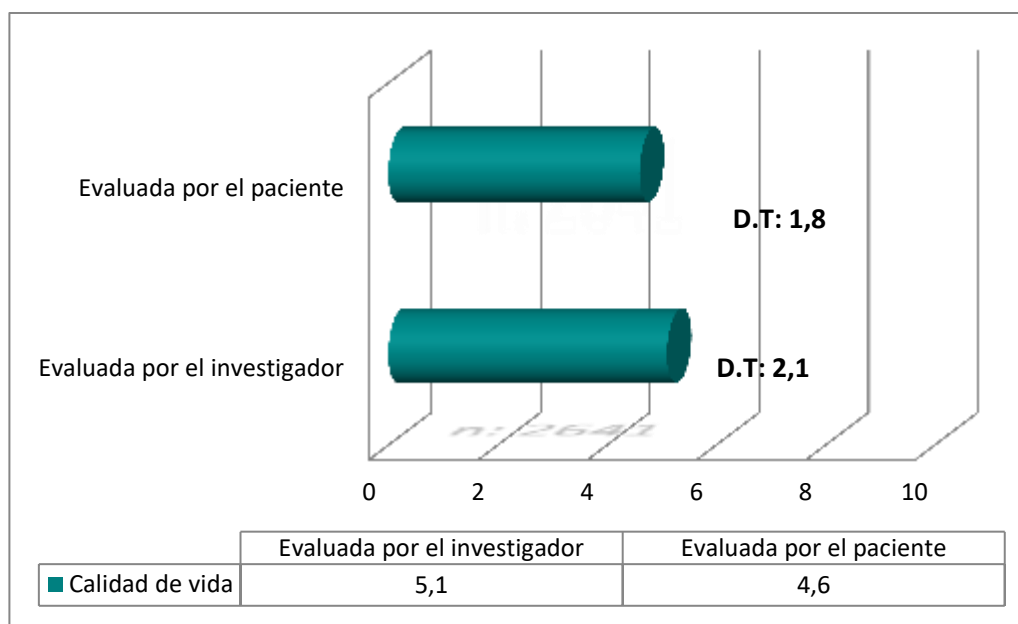
Tabla 28. BFI categorizado a los pacientes con problemas intestinales-visita basal

		N	%	% válido
BFI categorizado para los pacientes que presentan problemas gastrointestinales	BFI ≤ 30	309	35,9	37,0
	BFI > 30	526	61,2	63,0
	Total	835	97,1	100,0
Sin dato		25	2,9	-
Total		860	100,0	-

V. Evaluación de la calidad de vida (QoL)

En el cuestionario el paciente y el investigador (médico responsable) contestaron la misma pregunta, acerca de cómo valoran la calidad de vida del paciente. Contestaron a la pregunta en 2640 pacientes. La escala fue desde 0, peor imaginable a 10, la mejor imaginable. El investigador valoró la calidad de vida en la visita basal ligeramente mejor, 5,1 frente a 4,6 manifestada por el paciente (gráfico 11).

Gráfico 11. Diferencias en la calidad de vida evaluada por el investigador y el paciente - visita basal



0: La peor imaginable/10: La mejor imaginable

A. EuroQoL-5D

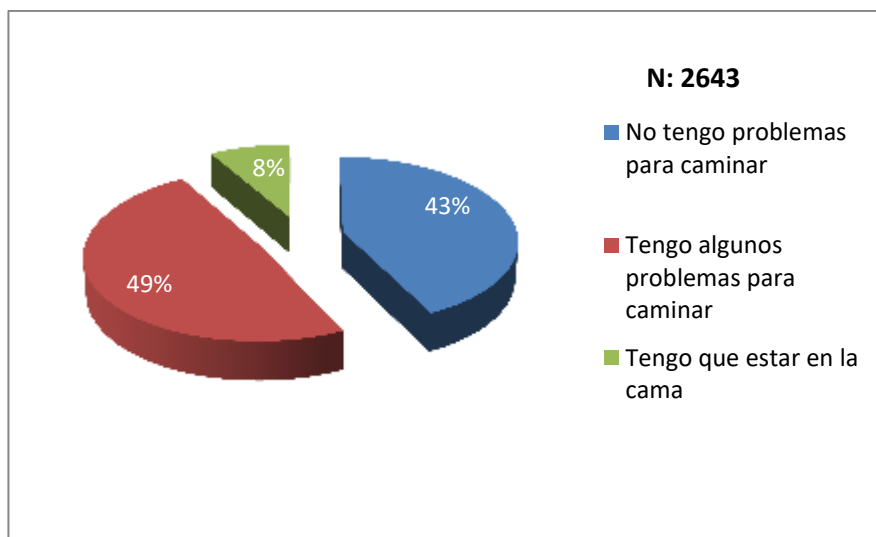
La escala EQ-5D es un instrumento genérico de autovaloración de la calidad de vida relacionada con la salud. Consta de cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión), cada una con tres niveles de gravedad a los que se asigna un valor de 1 a 3; las diferentes combinaciones de los valores de las 5 dimensiones dan 243 estados de salud posibles. Además tiene una segunda parte que corresponde a una escala de valoración

analógica (EVA) donde el paciente marca en una línea vertical milimetrada (desde 0 = peor estado de salud imaginable a 100 = mejor estado de salud imaginable) el punto que mejor refleje su estado de salud global en el día de hoy. Por último consta de un índice de valores de preferencias social para cada estado de salud que se obtienen a partir de estudios en población general o en grupos de pacientes en los cuales se valoran varios de los estados de salud generados por el EQ-5D y oscila entre el valor 1 (mejor estado de salud) y el 0 (la muerte), aunque existen valores negativos para el índice, correspondientes a aquellos estados de salud que son valorados como peores que la muerte.

B. Descriptivo de los 5 ítems EQ-5D

El ítem de movilidad, se obtuvo en 2642 pacientes, de los cuales el 57,3% refirió presentar problemas de movilidad, 1291 refirieron tener algunos problemas y 222 refirieron “tengo que estar en la cama”. Mientras que el 42,7% (1129) no presentó problemas (gráfico 12).

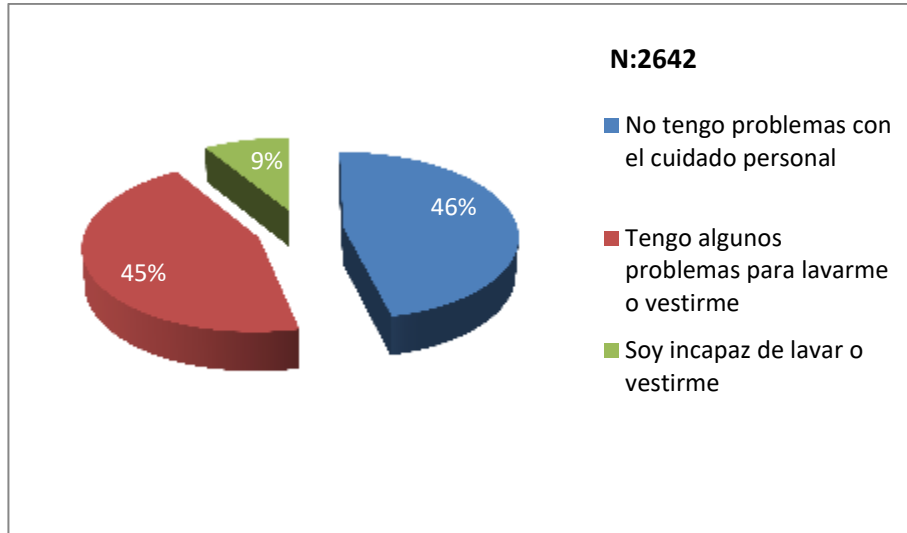
Gráfico 12. EQ-5D-Movilidad-visita basal



En relación al ítem de cuidado personal, el 53,7% presentaron problemas para el cuidado personal, de los cuales la mayoría, el 44,8% (1183) afirmaron “tengo algunos problemas para lavarme y vestirme”. El 8,9% (235) se consideraron “incapaz para

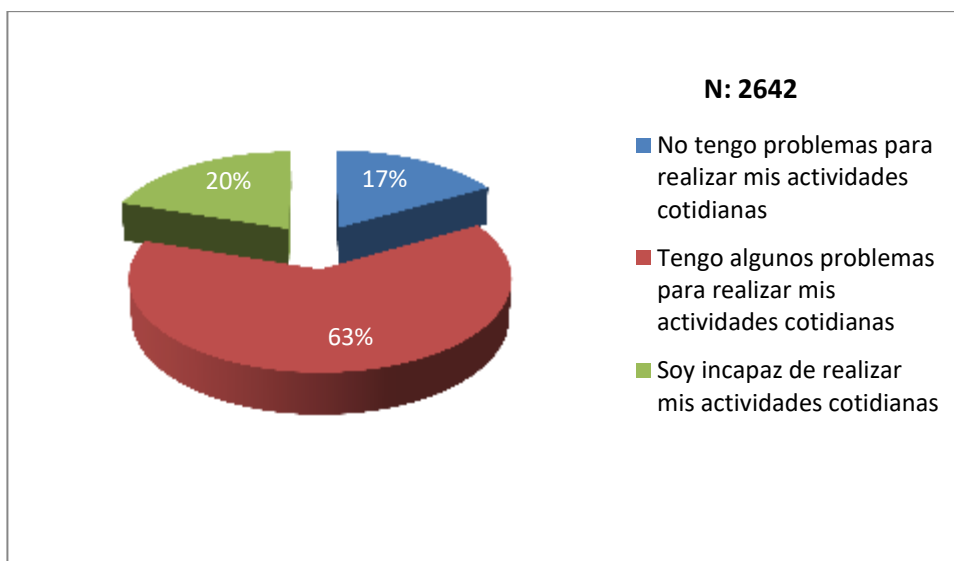
lavarme y vestirme". El 46,3% (1224) no presentaban problemas en el cuidado personal (gráfico 13).

Gráfico 13. EQ-5D-Cuidado personal-visita basal



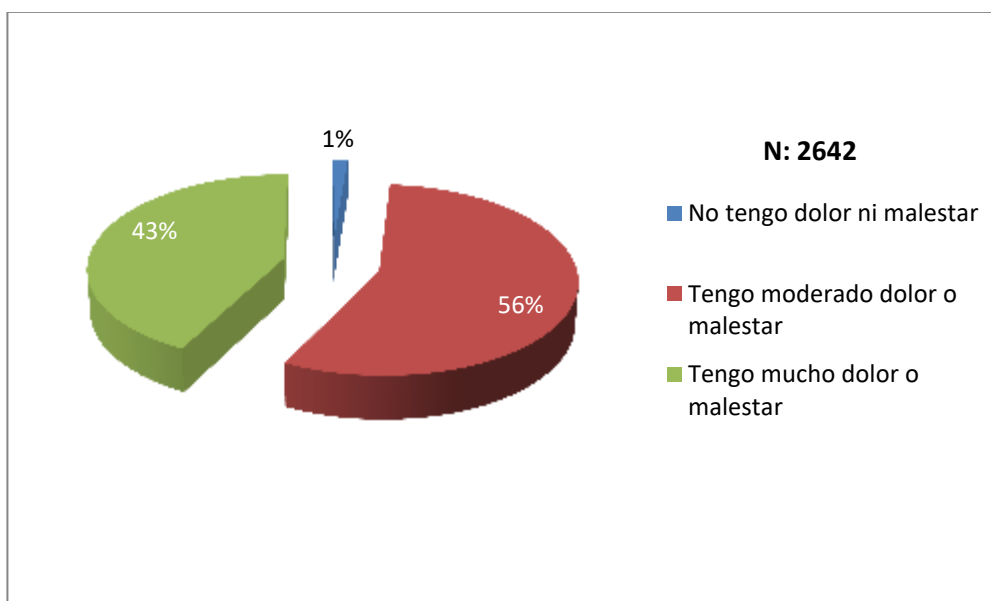
El tercer ítem es el de actividades cotidianas, el 83,3% de los pacientes refirieron tener problemas, hasta el 19,9% (526) contestaron "soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas". Sólo 442 pacientes (16,7%), no presentaron problemas para las actividades cotidianas. Este ítem fue uno de los que obtuvieron pero puntuación por parte de los pacientes (gráfico 14).

Gráfico 14. EQ-5D. Actividad cotidiana-visita basal



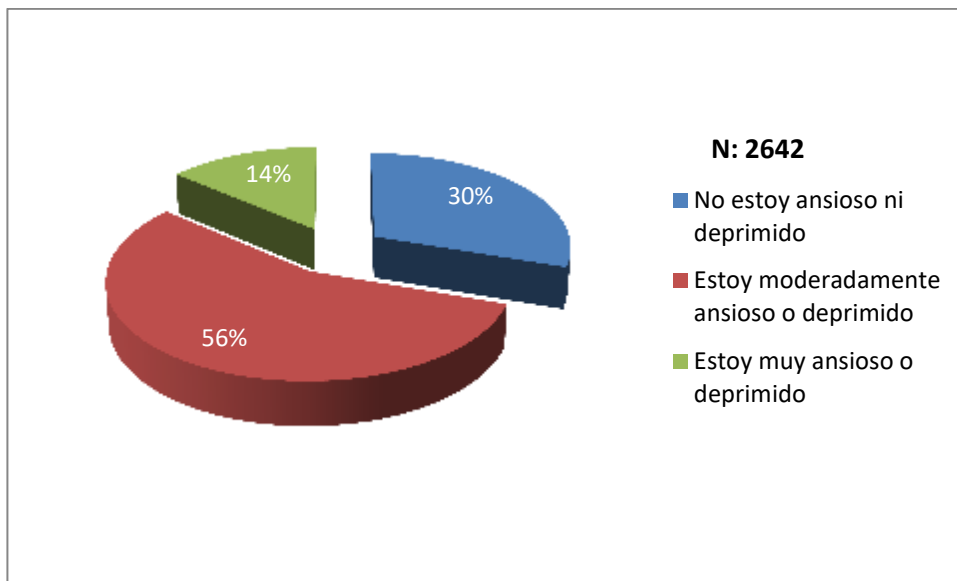
El siguiente ítem valorado es el Dolor/Malestar, la mayoría de los pacientes presentaban problemas, como es lógico dados los criterios de inclusión para el estudio. Alcanza el 98,7%, el 56,2% (1485) refirió dolor moderado, y el 42,5% (1122) afirmó “tengo mucho dolor o malestar” (gráfico 15).

Gráfico 15. EQ-5D-Dolor/Malestar-visita basal



En el último ítem valorado en el EQ-5D en relación a Ansiedad/Depresión el 69,8% refirieron estar moderadamente o muy ansiosos o deprimidos. En el segundo ítem peor valorado por parte de los pacientes, el 55,9% (1478) se definieron como “moderadamente ansioso o deprimido”. EL 30,2% (799) refirieron no estar ni ansiosos ni deprimidos (gráfico 16).

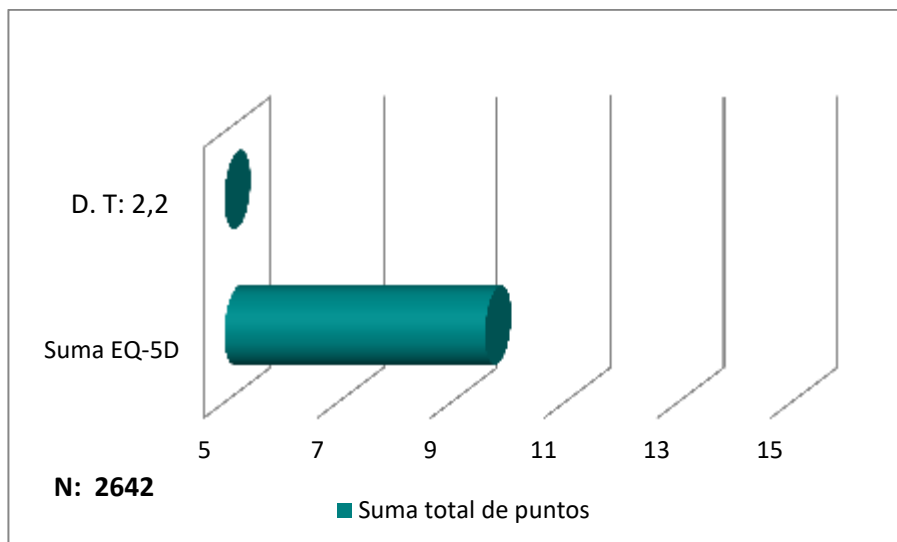
Gráfico 16. EQ-5D-Ansiedad/Depresión-visita basal



C. Suma de puntos EQ-5D

La suma total de puntos EQ-5D tiene unos intervalos entre 5 y 15, el valor medio obtenido fue de 9,6 (DT 2,2), los datos se obtuvieron de 2642 (gráfica 17).

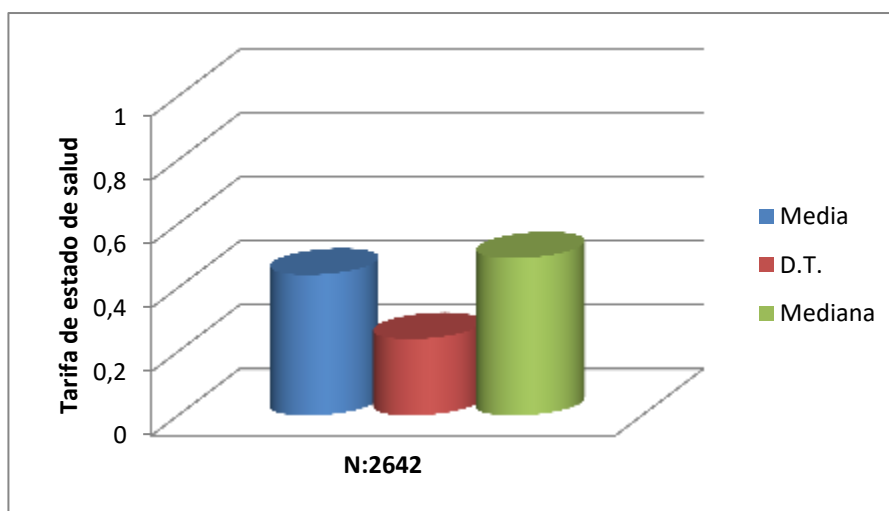
Gráfico 17. Suma de Puntos EQ-5D- visita basal



D. Tarifas de estados de salud EQ-5D

Se calcula dentro de EQ-5D el estado de salud que se encuentra entre los valores de 0 que es “muerte” y 1 “salud perfecta”. La media que se obtuvo en nuestra muestra fue de 0,441. Se obtuvieron los datos de 2642 pacientes. Llama la atención que 15 pacientes (0,6%) presentaron una salud perfecta (11111) (gráfico 18).

Gráfico 18. Tarifa de estados de salud EQ-5D-visita basal

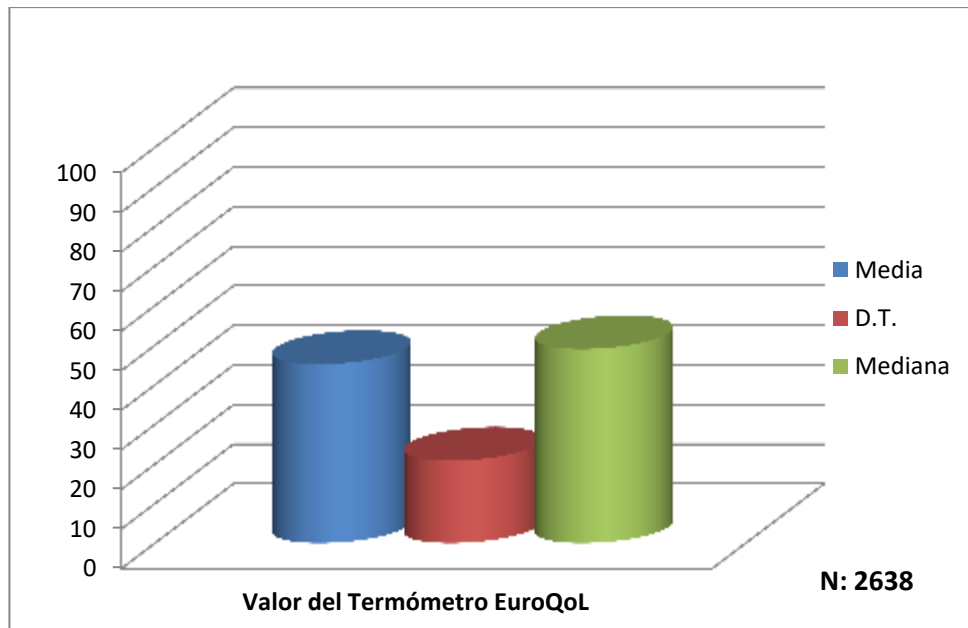


0: Muerte/1: Salud perfecta

E. Termómetro (EVA) EQ-5D

Dentro del EQ-5D, los pacientes pudieron medir su estado de salud “HOY”, en una línea de 100 mm, donde el paciente marcó su estado de salud, donde el mínimo era 0, el peor estado de salud y 100 el mejor estado de salud, la media fue de 45,9 mm (DT 20,8), se obtuvieron datos de 2638 pacientes (gráfica 19).

Gráfico 19. Termómetro EQ-5D-visita basal



0: El peor estado de salud/ 100: El mejor estado de salud

6.2.2. VISITA MES 1

Los datos obtenidos en la visita del mes 1 se presentan a continuación.

6.2.2.1. Disponibilidad de pacientes Mes 1

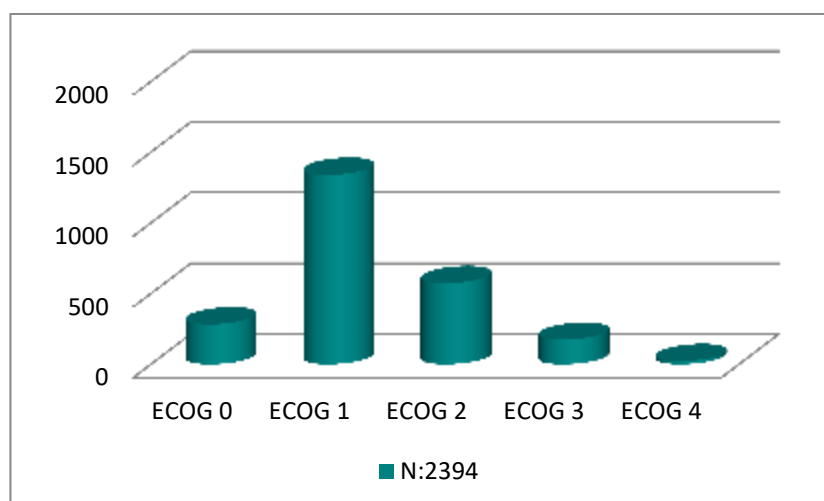
Se dispone de un 90,8% de pacientes con datos en la visita del mes 1, un total de 2401 pacientes, los resultados de la visita del mes 1 se obtuvieron respecto al total y de aquellos pacientes con datos disponibles en las diferentes variables.

6.2.2.2. Datos clínicos

I. Estado funcional

A continuación se muestra el estado funcional de los pacientes (ECOG PS). En los casos en los cuales no se disponía del ECOG PS se ha unificado con el valor de *Karnofsky*, se resume en el gráfico 20. El 67,8% % de los pacientes presentaron ECOG \leq 1. Uno de cada cuatro pacientes tenía ECOG de 2.

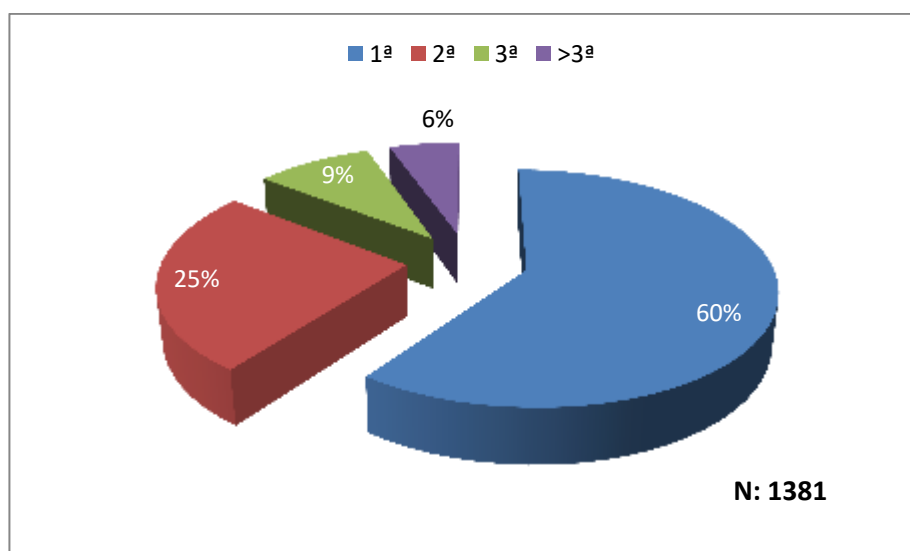
Gráfico 20. Estado funcional-visita mes1



II. Quimioterapia

Se obtuvieron los datos de 2401 pacientes. Para los 1382 pacientes que recibieron quimioterapia, la intención curativa del tratamiento fue en el 22,9% (316 pacientes), se muestran las siguientes variables; el 60,2% (831 pacientes) recibieron tratamiento de primera línea, 25,3% (350 pacientes) en tratamiento sistémico de segunda línea, el 9,1% (125 pacientes) en tratamiento de tercera línea y el 5,4% (75 pacientes) en más de tercera línea. No se dispone de datos de un paciente (gráfica 21).

Gráfico 21. Número de líneas de quimioterapia-visita mes 1



III. Radioterapia

Se obtuvieron datos de 2401 pacientes, de los cuales el 20% (479 pacientes) recibieron radioterapia. Para los 479 pacientes que recibieron radioterapia, se muestran las siguientes variables, el 58,5 % estaban recibiendo tratamiento curativo, lo que supone un porcentaje elevado.

IV. Soporte (Analgesia/Antiemesis/Laxantes)

En la visita mes 1, los datos se obtuvieron de 2400 pacientes, el 93% de los pacientes recibieron analgesia, de los cuales el 81,4% recibieron analgesia de 3er escalón,

también se reflejó la medicación de soporte, el 37,1 % recibió laxantes y el 21,1% antieméticos, datos que se resumen en las tablas 29 y 30.

Tabla 29. Prescripción analgésica-visita mes 1

		N	% Total	% Válido
Recibe y/o se prescribe analgesia	No	168	6,4	7,0
	Sí	2232	84,4	93,0
	Total válido	2400	90,8	100,0
Sin dato		243	9,2	-
Total		2643	100,0	-

Tabla 30. Tratamiento analgésico en función de la escalera de OMS y tratamiento de soporte-visita mes 1

	N	%*	%**
1^{er} escalón	1256	47,5	56,3
2º escalón	154	5,8	6,9
3^{er} escalón	1817	68,7	81,4
Laxantes	828	31,3	37,1
Antieméticos	472	17,9	21,1

Respuesta múltiple, los pacientes pueden recibir más de un tratamiento.

*Porcentaje calculado sobre el total de pacientes analizados (N=2643).

**Porcentaje calculados sobre el total de pacientes que reciben/prescriben analgesia (N=2232).

V. Función intestinal

Como se observó en los datos anteriores el porcentaje de pacientes en tratamiento con analgésicos del 3er escalón, el 81,4 %. Por ese motivo, se midió en la visita mes 1 la función intestinal, con el BFI, que incluye estas preguntas.

C1: **“Facilidad de evacuación durante los 7 últimos días, visita mes 1”**

C2: **“Sensación de evacuación incompleta durante los 7 últimos días, visita mes 1”**

C3: “Juicio personal del paciente con respecto al estreñimiento durante los 7 últimos días, visita mes 1”

C4: “Índice de función intestinal (promedio de Facilidad, Sensación y Juicio personal), visita mes 1”

Se obtuvieron datos de 2244 pacientes. El BFI, mejoró respecto a la visita basal, alcanzó valor mayor a 30 en el 21,1%. Con mejoría en todas las cuestiones, con una media en cada uno menor de 20 puntos, se resume en la tabla 31 y gráfico 22. A pesar de que el número de pacientes en tratamiento con opioides mayores aumentó el uso de medidas de soporte también se extendió, como se resume en la gráfica 23.

Gráfico 22. Índice de función intestinal-visita mes 1

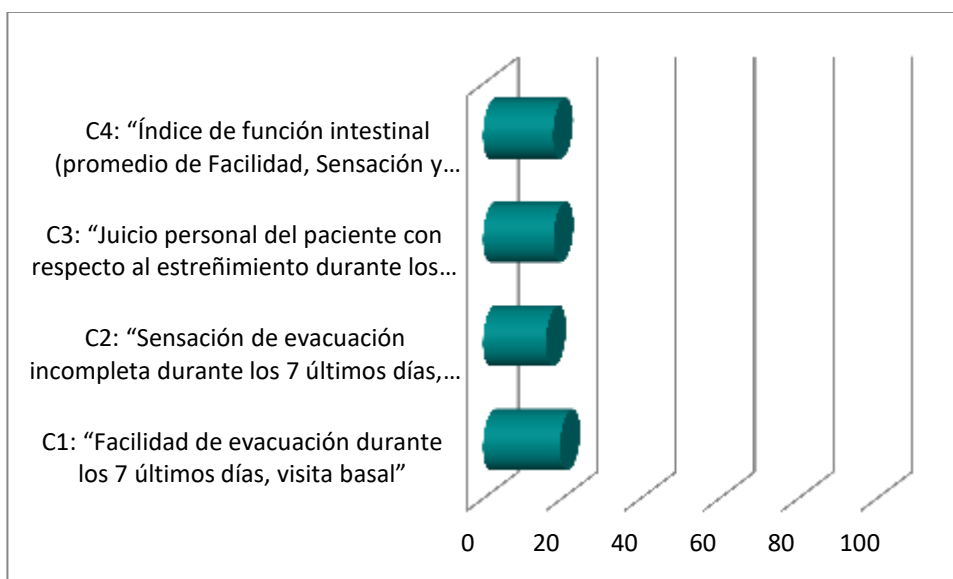
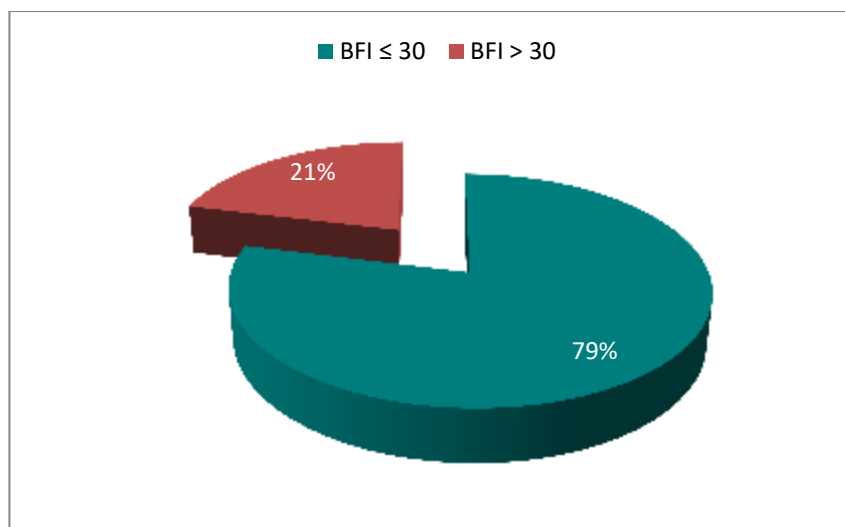


Tabla 31. Resultados generales de BFI-visita mes 1

	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N válido
C1	19,6	23,2	10,0	0,0	100,0	0,0	30,0	2244
C2	16,0	22,3	10,0	0,0	100,0	0,0	20,0	2243
C3	17,9	22,5	10,0	0,0	100,0	0,0	30,0	2240
C4	17,8	21,8	10,0	0,0	100,0	0,0	26,7	2238

0: Sin problema/100: El problema más grave

Gráfico 23. BFI categorizado-visita mes 3



BFI≤30 representa el funcionamiento normal del intestino.

VI. Impacto de la función intestinal en la calidad de vida

Los datos se obtuvieron de 2399 pacientes, los pacientes en la visita mes 1, refirieron tener en un 30,1%, con un impacto de la función intestinal moderado en su calidad de vida, con una puntuación media de 3,9 (un intervalo de 0-10), como se refleja en el gráfico 24. Realizamos la medida de BFI en aquellos pacientes que refirieron problemas gastrointestinales, un total de 722 el porcentaje de pacientes con valores de BFI >30 aumentó hasta el 49,1% (tabla 32).

Gráfico 24. ¿Tiene el paciente problemas gastrointestinales-vista mes 1?

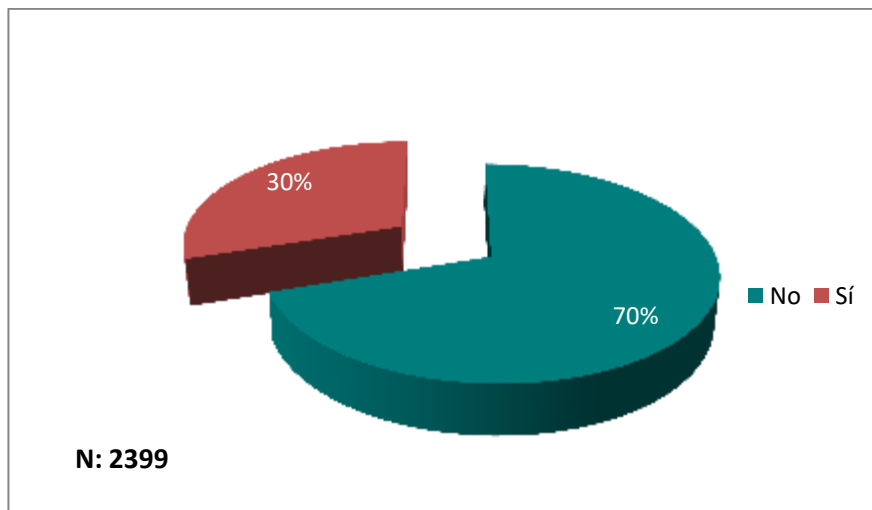


Tabla 32. BFI categorizado para los pacientes que presentan problemas gastrointestinales

		N	%	% válido
BFI categorizado para los pacientes que presentan problemas gastrointestinales	BFI ≤ 30	354	49,0	50,9
	BFI > 30	342	47,4	49,1
	Total	696	96,4	100,0
Sin dato		26	3,6	-
Total		722	100,0	-

VII. Cuestionario breve para la evaluación del dolor (CBD parcial)

A. Dolor distinto a dolores comunes (Pregunta 1 CBD)

En la visita del mes 1, valoramos la mejoría del paciente en relación a los tratamientos recibidos. El 74,1% de los pacientes refirieron haber tenido un dolor distinto a los dolores comunes. En la misma pregunta del CBD realizada en la visita basal el porcentaje de respuesta afirmativa fue de 82,3%, como se resume en la tabla 33.

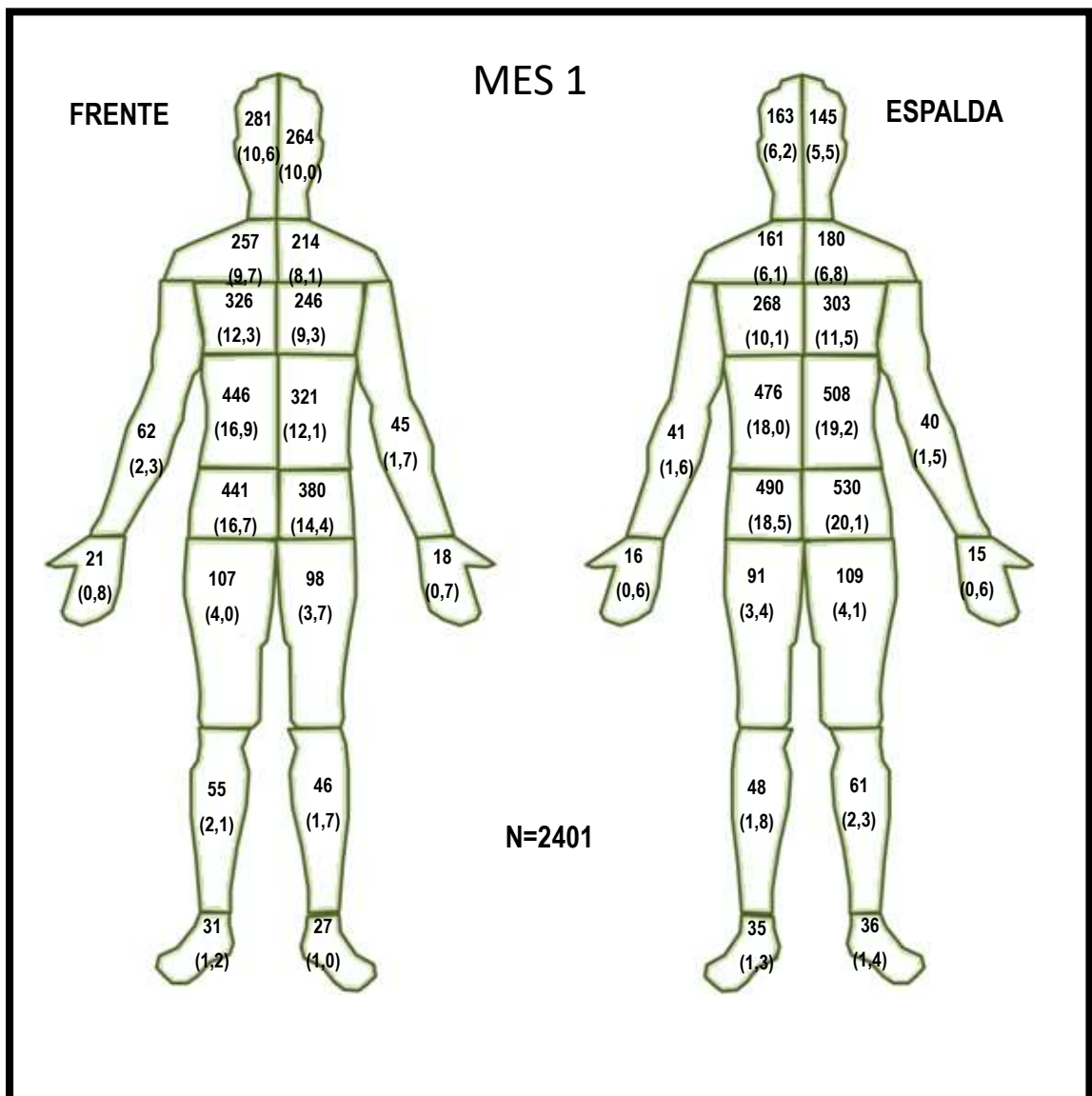
Tabla 33. Pregunta 1 del CBD-visita mes 1

		N	% Total	% Válido
Todos hemos tenido dolor alguna vez en nuestra vida, ¿En la actualidad, ha sentido un dolor distinto a estos dolores comunes?	No	621	23,5	25,9
	Sí	1778	67,3	74,1
	Total	2399	90,8	100,0
Sin dato		244	9,2	-
Total		2643	100,0	-

B. Parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave (Pregunta 2 CBD)

Los pacientes indicaron en el dibujo, una X con un lápiz, donde sentían el dolor más grave (figura 9).

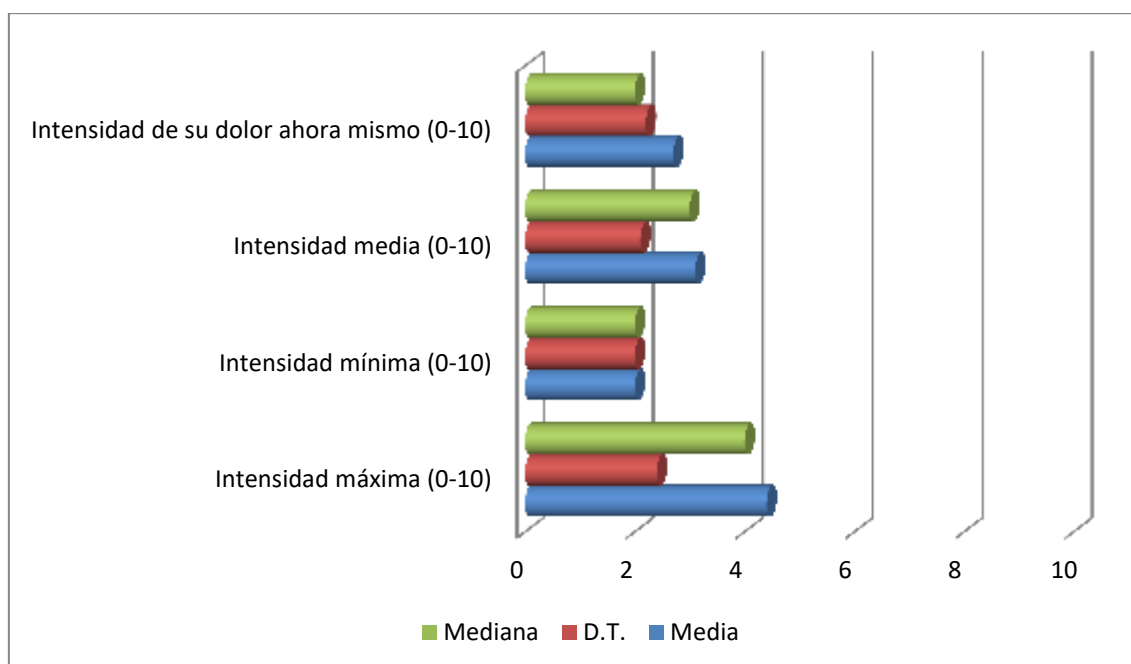
Figura 9. Pregunta 2 CBD-visita mes 1



C. Intensidad del dolor (Preguntas 3, 4, 5 y 6 del CBD)

Los datos se obtuvieron de 2395 pacientes, la intensidad media del dolor fue de 3,1 (D.T 2,1). En la visita basal los pacientes refirieron una intensidad media del dolor de 5,5 (D.T.1,7), se reflejan los datos en el gráfico 25.

Gráfico 25. Intensidad del dolor (Pregunta 3, 4, 5 y 6 del CBD)-visita mes 1



0: Ningún dolor / 10: El peor dolor imaginable

El dolor medio de la visita del mes 1 es de 3 (D.T 2,0), respecto a la visita basal que fue de 5,3 (D.T 1,7).

Tabla 34. Dolor medio-visita mes 1

	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Dolor medio visita mes 1 (4 mediciones)	3,0	2,0	3,0	0,0	10,0	1,5	4,5	2395

0: Ningún dolor/ 10: El peor dolor imaginable

D. ¿Qué tratamiento o medicación recibe para el dolor en la visita mes 1? (Pregunta 7 del CBD)

Todas las tablas son de respuesta múltiple, es decir, los pacientes pudieron recibir más de uno de los tratamientos indicados dentro de la misma tabla. En la visita del mes 1 los pacientes que recibieron tratamiento analgésico no opioide (los porcentajes se calcularon sobre la n total 2643), el 43,3% (1145 pacientes) recibían tratamiento con AINES, el 26,3% (695 pacientes) recibían paracetamol, y un 16,8% (444 pacientes).

El número de pacientes que en la visita del mes 1 recibieron tratamiento opioide, cambió respecto a la visita basal, (los porcentajes se calcularon sobre la n total de 2643). El 50,6% (1338 pacientes) recibían oxicodona/naloxona, el 15,3% (404 pacientes) recibían fentanilo, el 7,6% (201 pacientes) recibían morfina, 104 pacientes (3,9%) recibían oxicodona, tramadol recibían el 3,3 % (86 pacientes), hidromorfona recibían el 1,4% (37 pacientes), tramadol/paracetamol el 1,3% (34 pacientes), el 1,1% (28 pacientes) recibían tapentadol, sólo el 0,3% (9 pacientes) recibían paracetamol/codeína.

En relación al tratamiento no analgésico, antidepresivos y benzodiazepinas, (respuesta múltiple), el 9,5% (251 pacientes) recibían benzodiazepinas, el 3,1% (83 pacientes) recibían amitriptilina, 32 pacientes el 1,2% recibían duloxetina, sólo el 0,2% (4 pacientes), 36 pacientes (1,4%) recibieron otros antidepresivos. Los porcentajes se calcularon sobre el total de pacientes.

Se recogió el tratamiento no analgésico (coadyuvante) con anticonvulsivante, el 11,2% (297 pacientes) recibían pregabalina y el 2,6% (68 pacientes) recibían gabapentina.

Se recogieron datos de los tratamientos alternativos, 21 pacientes (0,8%) recibieron masajes, el 0,6% (15 pacientes) recibieron rehabilitación, el 0,2% terapia ocupacional y sólo en 2 pacientes se recogió el dato de acupuntura. Dentro del apartado de otros 21 pacientes fueron incluidos, como se resume en la tabla 35.

Tabla 35. Resumen de tratamiento-visita mes 1.

	N	%*	%**
No opioide	1574	59,6	67,0
Opioides mayores (3 ^{er} escalón)	2025	76,5	86,1
Opioides menores (2 ^a escalón)	129	4,9	5,5
Tratamiento no analgésico	693	26,2	29,5
Total de pacientes con al menos un tratamiento	2350	88,9	100,0
Total pacientes sin datos de tratamiento	293	11,1	-
Total de pacientes en el estudio	2643	100,0	-

* Porcentaje calculado sobre el total de pacientes (N= 2643).

** Porcentaje calculado sobre los pacientes con al menos una respuesta (N=2350).

E. Porcentaje de alivio con el tratamiento (Pregunta 8 CBD)

Los pacientes que respondieron a la pregunta 8 del CBD, refirieron una mejoría media del 71,3%, con una D.T de 22,1. El porcentaje de alivio es muy llamativo, probablemente en relación con la optimización del tratamiento analgésico, se expresa en la tabla 36.

Tabla 36. Pregunta 8 del CBD-visita del mes 1

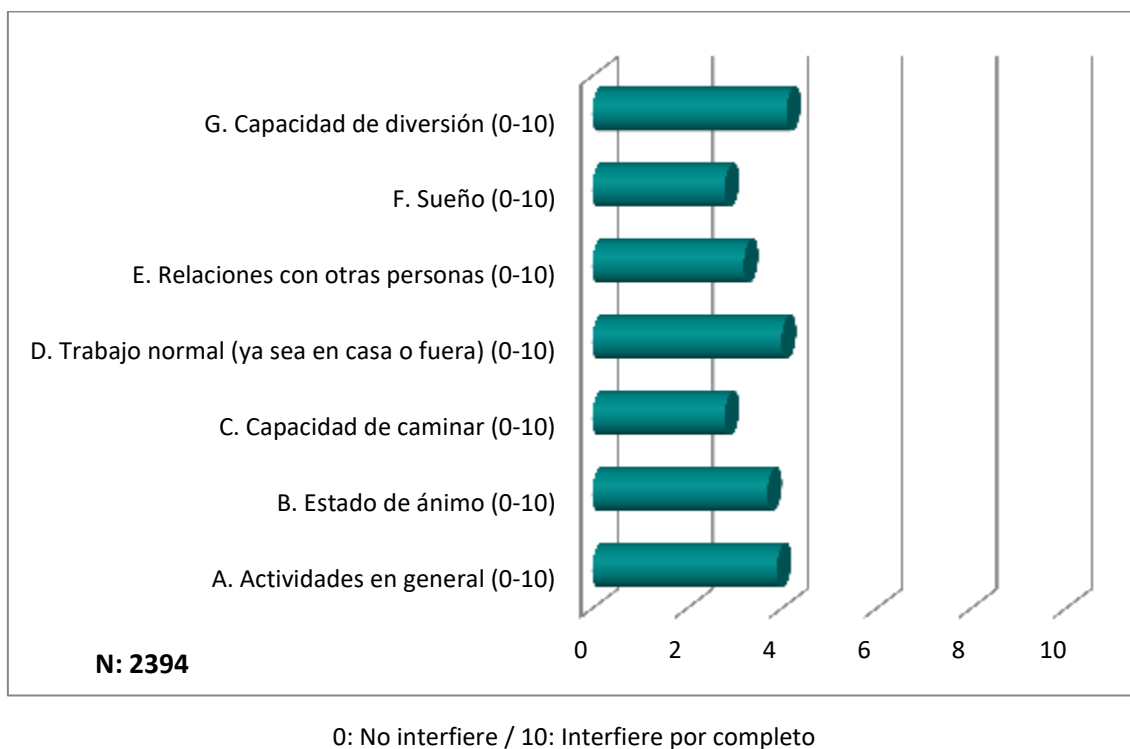
	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
8. En las últimas 24 horas, ¿cuánto alivio (%) ha sentido con el tratamiento o con el medicamento?	71,3	22,1	70,0	0,0	100,0	60,0	90,0	2393

0%: Ningún alivio/100%: Alivio total

F. Interferencias en la vida diaria del paciente

El CBD mide la interferencia del dolor en distintos aspectos de la calidad de vida del paciente en las 24 horas previas a la realización del cuestionario, en la visita mes 1. Se reflejan en esta tabla, tanto las esferas donde influye así como la magnitud. Mide 7 aspectos fundamentales. La mayor interferencia se produce en la “capacidad de diversión” y “trabajo normal”, con unos valores de 4,1 y 4 respectivamente. Se obtuvieron datos de 2394 pacientes. Respecto a los datos de la visita basal, mejoraron todas las puntuaciones. La suma de todas alcanzó en la visita mes 1 24,5 (DT: 16,7), respecto a la visita basal de 38,5 (D.T: 15), se resume en la gráfica 26.

Gráfico 26. Interferencia del dolor en las últimas 24 h-visita mes 1



6.2.3. VISITA MES 3

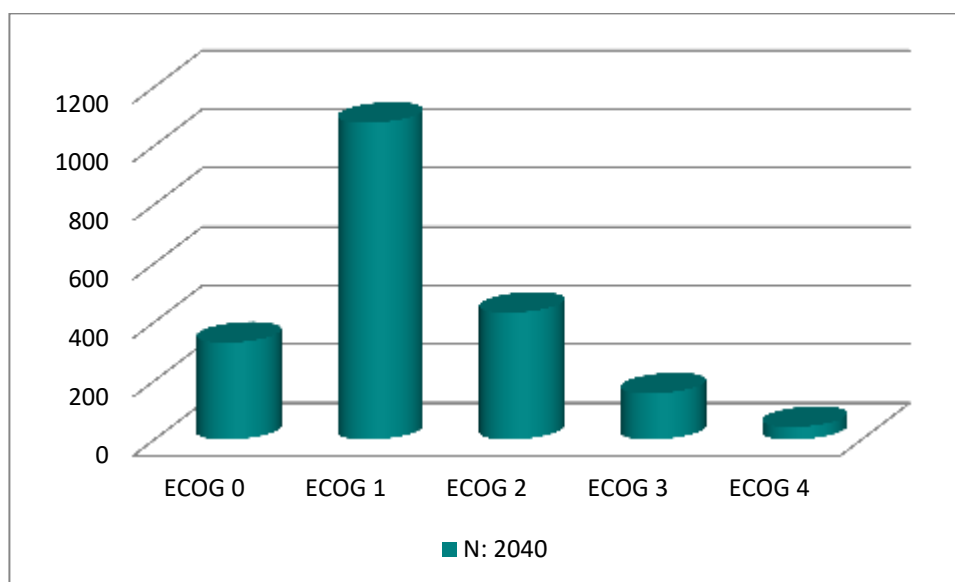
Se dispone de un 77,3% de pacientes con datos en la visita del mes 3, que corresponden a 2044 pacientes. Las tablas de este apartado se han obtenido respecto al total de pacientes 2643 y respecto al número de pacientes con datos en cada una de las variables.

6.2.3.1. Datos clínicos

I. Estado funcional

A continuación se muestra el estado funcional de los pacientes (ECOG PS), en la gráfica 27. En los casos en los cuales no se disponía del ECOG PS se ha unificado con el valor de Karnofsky. El 69% de los pacientes presentaban ECOG PS \leq 1. Dentro del grupo de ECOG PS 2 se incluyeron el 21,2% (432 pacientes), en el grupo ECOG PS 3 y 4 se incluyeron 7,7% y 2,1 % respectivamente.

Gráfico 27. Estado funcional-visita mes 3

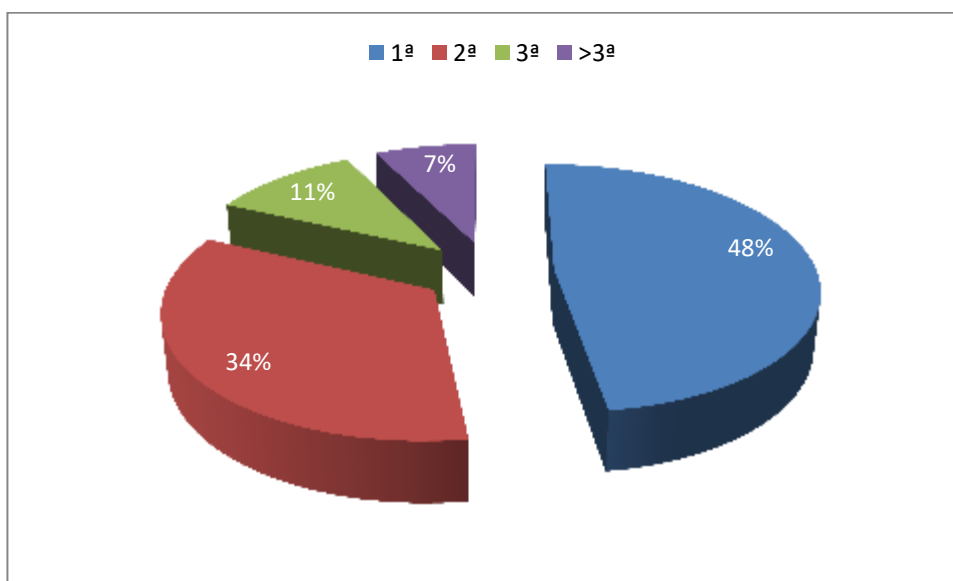


II. Quimioterapia

En la visita mes 3 el 45,2% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento sistémico con quimioterapia, respecto al 57,6% de la visita del mes 1 y al 65,7% de la visita basal. Aumenta el porcentaje de pacientes de los que no se disponen datos, hasta un 22,7%, respecto al 9,4% de la visita del mes 1. Se obtuvieron datos de 2044 pacientes.

Para los 923 pacientes (no se dispone de datos de un paciente) que reciben quimioterapia, se muestran las siguientes variables; el 13,5% (125 pacientes) recibieron tratamiento sistémico con intención curativa y el 47,8% (441 pacientes) se encontraban en primera línea de tratamiento, el 34,1% (315 pacientes) en 2ª línea de tratamiento sistémico, en 3ª línea 99 pacientes (10,7%) y el 7,4% (68 pacientes) en más de tercera línea de tratamiento sistémico, se resume en el gráfico 28.

Gráfico 28. Número de líneas de quimioterapia-visita mes 3



III. Radioterapia

El 7,2% (147) de los pacientes estaban recibiendo radioterapia en la visita mes 3, respecto al 42% de la visita basal y al 20% de la visita mes 1. No se disponen de datos del 22,7% de pacientes. Para los 147 pacientes que reciben radioterapia, se muestran las siguientes variables; el 65,3% de los pacientes estaba en tratamiento no curativo, cifras mayores que en las visitas previas, se resume en la tabla 37.

Tabla 37. Tratamiento con radioterapia e intención-visita mes 3

		N	% Total	% Válido
Curativa	No	96	65,3	65,3
	Sí	51	34,7	34,7
Total		147	100,0	100,0

IV. Soporte (Analgesia/Antiemesis/Laxantes)

El 85,5% de los pacientes incluidos en la visita del mes 3 recibieron o se les prescribió analgesia. Se obtuvieron datos de 2044 pacientes. En relación al tipo de tratamiento analgésico que recibieron el 79,4% de los pacientes recogidos en la visita del mes 3 estaban recibiendo o se les prescribió analgesia de 3^{er} escalón. Al 38,1% laxantes y al 17,6% antieméticos. El porcentaje de pacientes en tratamiento dentro del 1^{er} escalón fue del 55,8% (975 pacientes), sólo el 5,6% (98 pacientes) fueron tratados con analgesia del 2º escalón. Se evidencia en la tabla 38.

Tabla 38. Tratamiento analgésico en función de la escalera de OMS y tratamiento de soporte-visita del mes 3

	N	%*	%**
1º escalón	975	36,9	55,8
2º escalón	98	3,7	5,6
3º escalón	1387	52,5	79,4
Agonista/Antagonista	813	30,8	46,5
Laxantes	665	25,2	38,1
Antieméticos	308	11,7	17,6

Respuesta múltiple, los pacientes pueden recibir más de un tratamiento.

*Porcentaje calculado sobre el total de pacientes analizados (N=2643).

**Porcentaje calculados sobre el total de pacientes que reciben/prescriben analgesia (N=1747).

6.2.3.2. Caracterización del dolor

I. Cuestionario breve para la evaluación del dolor (CBD parcial)

A. Dolor distinto a dolores comunes (Pregunta 1 de CBD)

Se obtuvieron los datos de 2043. La pregunta 1 del hace referencia a la presencia de “dolor distinto a los dolores comunes”, en la visita del mes 3 el 67,6% de los pacientes respondió afirmativamente, un total de 1381.

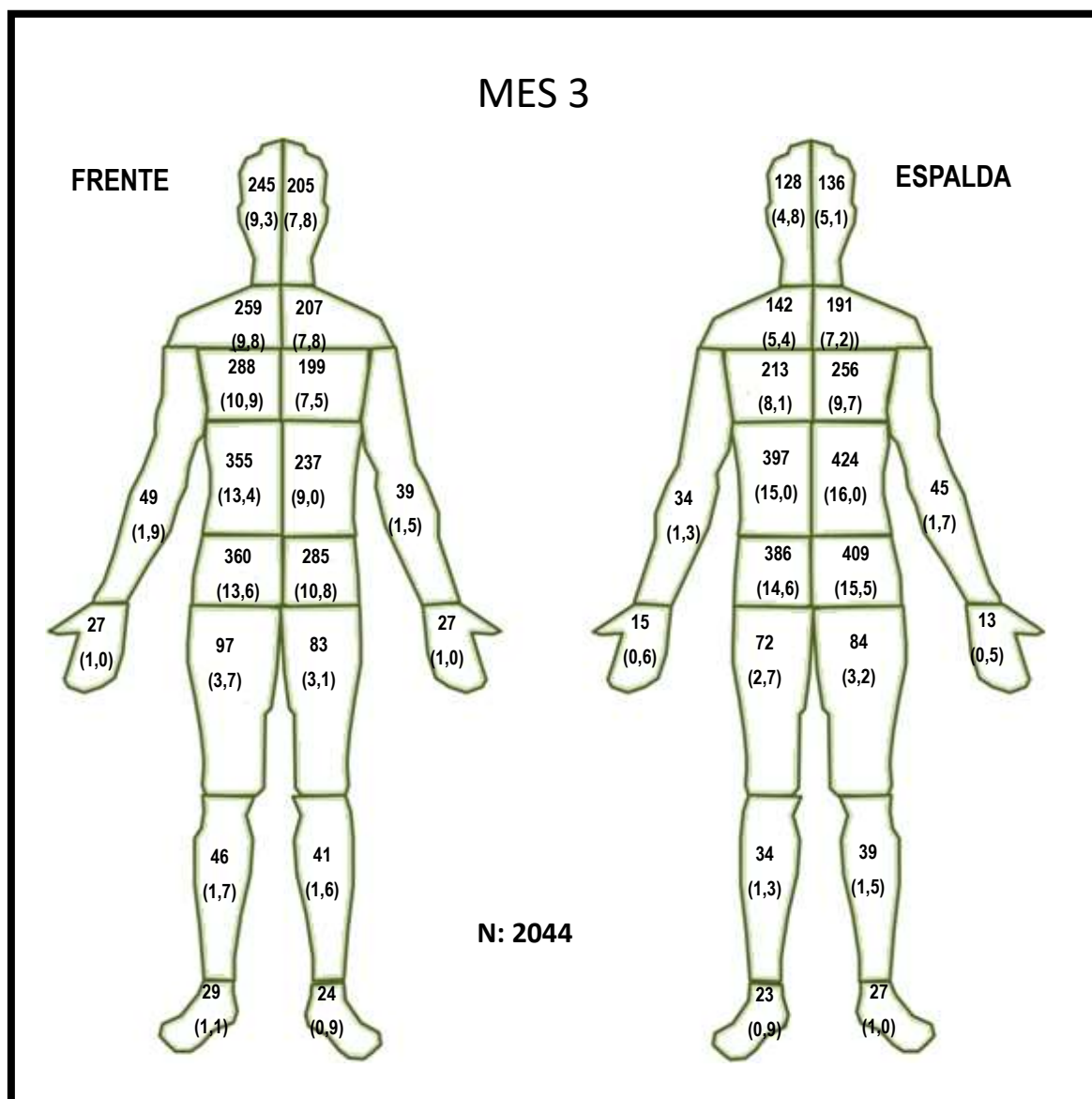
Tabla 39. Pregunta 1 del CBD-visita mes 3

		N	% Total	% Válido
1. Todos hemos tenido dolor alguna vez en nuestra vida, ¿En la actualidad, ha sentido un dolor distinto a estos dolores comunes?	No	662	25,0	32,4
	Sí	1381	52,3	67,6
	Total	2043	77,3	100,0
Sin dato		600	22,7	-
Total		2643	100,0	-

B. Parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave (pregunta 2 CBD)

Los pacientes indicaron en el dibujo, una X con un lápiz, donde sentían el dolor más grave, en la figura 10.

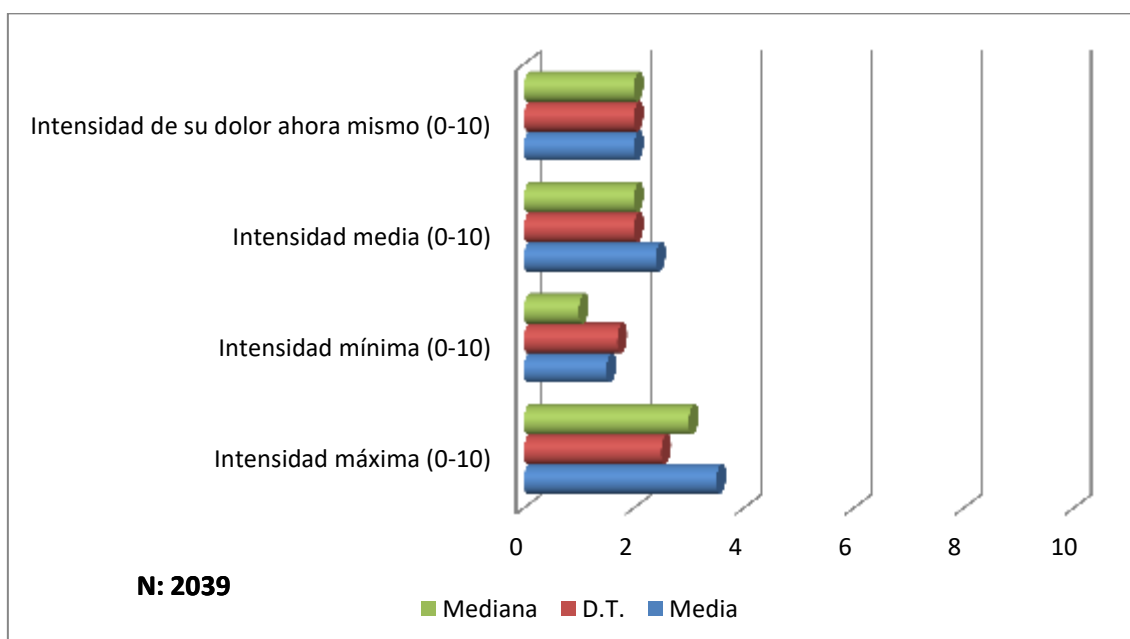
Figura 10. Pregunta 2 CBD-visita mes 3



C. Intensidad del dolor (Preguntas 3, 4, 5 y 6 del CBD)

Se obtuvieron datos de 2039 pacientes, el valor mínimo era 0 “ningún dolor” y el máximo 10” el peor dolor imaginable”. En este ítem del cuestionario mejoran en la visita 3 todos los puntos en relación con la intensidad. El dolor máximo tuvo una media de 3,5 (DT 2,5), el dolor mínimo 1,5 (DT 1,7). Mientras que el dolor “ahora mismo” fue de 2,0(DT 2,0). El dolor medio en la visita mes 3 fue de 2,4 (D.T: 2,0), en la visita de mes 1, fue de 3 (D.T: 2), se resume en el gráfico 29 y tabla 43.

Gráfico 29. Intensidad del dolor (Preguntas 3, 4, 5 y 6 del CBD)-visita mes 3



0: Ningún dolor/10: El peor dolor imaginable

Tabla 40. Dolor medio-visita mes 3

	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Dolor medio visita mes 3 (4 mediciones)	2,4	1,9	2,0	0,0	10,0	0,8	3,5	2038

0 Ningún dolor/10: El peor dolor imaginable

D. ¿Qué tratamiento o medicación recibe para el dolor? (Pregunta 7 del CBD)

Se resume el tratamiento administrado a los pacientes en la visita del mes 3.

Todas las tablas son de respuesta múltiple, es decir, los pacientes pueden recibir más de uno de los tratamientos indicados dentro de la misma tabla.

Dentro del porcentaje de pacientes que recibía tratamiento analgésico no opioide, el 31,6% (835 pacientes) eran tratados con AINES, el 20,4% (529 pacientes) recibían paracetamol, disminuyó el porcentaje de pacientes que recibieron corticoides 11,4% (302 pacientes). Dentro del grupo de otros tratamientos sólo se incluyeron 3 pacientes.

Tabla 41. Tratamiento no opioide-visita mes 3

	N	%
AINE	835	31,6
Paracetamol	539	20,4
Corticoides	302	11,4
Otros	3	0,1

Pregunta de respuesta múltiple.

Porcentaje calculado sobre el total de pacientes (N=2643).

Los pacientes que se incluyeron dentro de grupo de tratamiento opioides el 39,2% (1035 pacientes) recibían oxycodona/naloxona, el 11,9% (315 pacientes) recibían fentanilo, el 6,9% (182 pacientes) en tratamiento con morfina, 2,6 % (69 pacientes) recibían de forma independientes oxycodona y tramadol respectivamente, el 1,1% (29 pacientes) recibieron hidromorfona, el 0,8% recibió tapentadol. 15 pacientes recibieron paracetamol/codeína, tramadol/paracetamol de forma independiente, se resume en la tabla 42.

Tabla 42. Tratamiento opioide-visita mes 3

	N	%
Paracetamol/Codeína	15	0,6
Tramadol	69	2,6
Tramadol/Paracetamol	16	0,6
Buprenorfina	4	0,2
Fentanilo	315	11,9
Hidromorfona	29	1,1
Morfina	182	6,9
Oxicodona	69	2,6
Oxicodona/Naloxona	1035	39,2
Tapendatol	20	0,8
Otros	2	0,1

Pregunta de respuesta múltiple.

Porcentaje calculado sobre el total de pacientes (N=2643).

Los pacientes que recibieron antidepresivos y/o ansiolíticos se recogieron también en la visita del mes 3, el 9% (237 pacientes) recibieron benzodiacepinas, el 2% (52 pacientes) recibían amitriptilina, el 1,1% (28 pacientes) recibían duloxetina, sólo 3 pacientes recibían tratamiento con paroxetina.

También se recogieron los datos del tratamiento anticonvulsivante (coadyuvante), el 2,1% (56 pacientes) recibían gabapentina, el 10,2% (270 pacientes) recibían pregabalina, dentro del grupo de otros sólo se incluyeron pacientes. Todos los porcentajes relacionados con los distintos tratamientos fueron calculados sobre el total de 2643 pacientes, se recogen en la tabla 46.

La recogida de otros tratamientos (alternativos) en la visita del mes 3, se realizaron masajes en el 0,8% (20 pacientes), 0,6% (15 pacientes) recibieron rehabilitación, sólo 7 pacientes recibieron acupuntura, 3 recibieron terapia ocupacional, sólo 2 pacientes fueron sometidos a bloqueos nerviosos.

Tabla 43. Resumen de tratamiento-visita mes 3.

	N	%*	%**
No opioide	1157	43,8	62,5
Opioides mayores (3^{er} escalón)	1575	59,6	85,1
Opioides menores (2^a escalón)	99	3,7	5,3
Opioides (sin especificar)	1	0,0	0,1
Tratamiento no analgésico	593	22,4	32,0
Total de pacientes con al menos un tratamiento	1852	70,0	100,0
Total pacientes sin datos de tratamiento	791	29,9	-
Total de pacientes en el estudio	2643	100,0	-

Pregunta de respuesta múltiple.

* Porcentaje calculado sobre el total de pacientes (N=2643).

** Porcentaje calculado sobre los pacientes con al menos una respuesta (N=1852).

El 85,1% de los pacientes en tratamiento analgésico en la visita del mes 3, recibieron o se les prescribió opioide de 3^{er} escalón. Hasta un 32% recibieron además tratamiento no analgésico (antidepresivos, benzodiacepinas, corticoides, anticonvulsivantes...)

E. Porcentaje de alivio con el tratamiento (Pregunta 8 del CBD)

La pregunta 8, hace referencia al alivio del dolor en las 24 horas previas al test, donde 0 es “ningún alivio” y 100 “alivio total”. Se produjo un alivio de media 76,6 (D.T: 22,8), en un total de 2033 pacientes. En la visita mes 1 los pacientes refirieron una mejoría media del 71,3%, con una D.T de 22,1.

Tabla 44. Pregunta 8 del CBD-visita mes 3

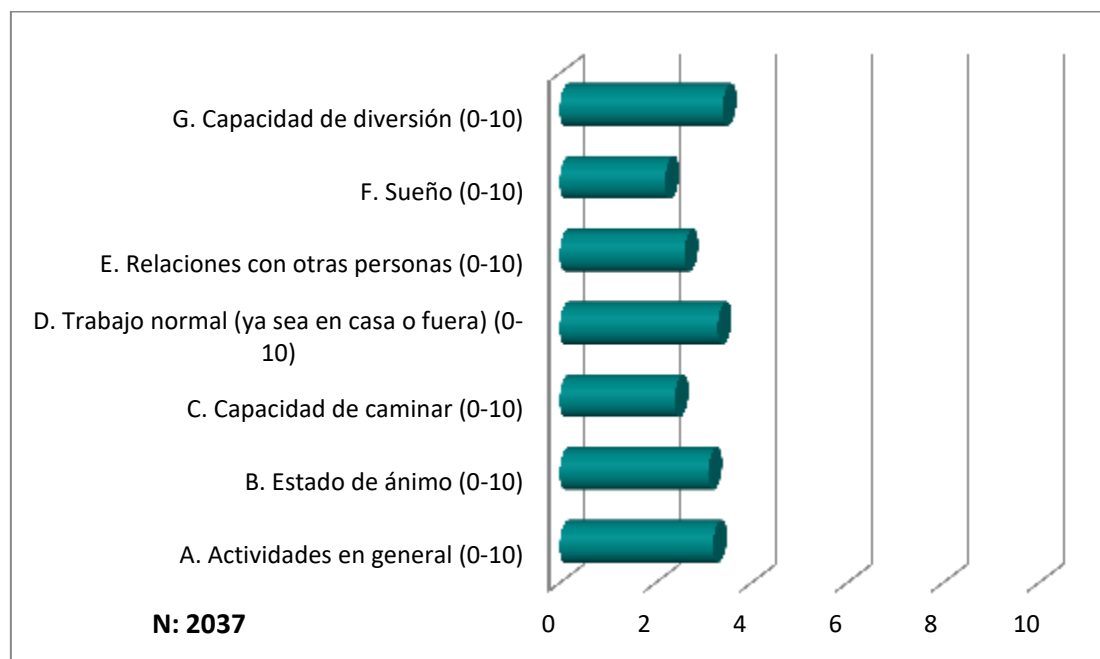
	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
8. En las últimas 24 horas, ¿cuánto alivio (%) ha sentido con el tratamiento o con el medicamento?	76,6	22,8	80,0	0,0	100,0	70,0	90,0	2033

0%: Ningún alivio/100%: Alivio total

F. Interferencias en la vida diaria del paciente (Pregunta 9 del CBD)

La pregunta 9 del CBD, incluye 7 ítems (A-G), se obtuvieron los datos de 2037 pacientes. Se midió la interferencia de 0 “no interfiere” a 10 “interfiere por completo”. Se mantuvo la mejoría en todos los aspectos de la vida durante las 24 horas previas, con una suma de los ítems (A+G) de 20,2 (D.T: 16,9), en la visita mes 1 24,5 (DT: 16,7), respecto a la visita basal de 38,5 (D.T: 15). Los datos se resumen en el gráfico 30.

Gráfico 30. Interferencia del dolor en las últimas 24 horas-visita mes 3



0: No interfiere / 10: Interfiere por completo

II. Clasificación del dolor oncológico Sistema de Edmonton, Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP)

La existencia de al menos un factor de los detallados a continuación, clasifica al paciente con mal pronóstico: dolor neuropático, mixto o desconocido o dolor incidental o sufrimiento emocional o escalada rápida de dosis de opioides o antecedentes de enolismo y/o adicción, se obtuvieron los datos de 2043 pacientes.

El 97% de los pacientes de los que se obtuvieron datos en la visita 3, un total de 1981 pacientes entraron dentro del grupo de mal pronóstico, la mayoría de ellos por dolor neuropático, el 32,8% (867 pacientes), los datos se completan en la tabla 39.

Tabla 45. Sistema de original de Clasificación de Edmonton-visita mes 3

	N	% Total
Dolor visceral, ósea, partes blandas	1689	63,9
Dolor neuropático, mixto o desconocido	867	32,8
Dolor incidental	622	23,5
Sufrimiento emocional	417	15,8
Escalada lenta de opioides	373	14,1
Antecedentes de enolismo y/o adicción	136	5,1
Sin dato	600	22,7
Total	2643	100,0

Respuesta múltiple, los pacientes pueden haber indicado más de una categoría.

*Porcentaje calculado sobre el total de pacientes analizados (N=2643).

Dentro del grupo de mal pronóstico, el 82,3% (1631 pacientes) refirieron dolor visceral, óseo o de partes blandas, el dolor neuropático, mixto o desconocido en un 43,8% (867 pacientes), el porcentaje de dolor incidental 31,4% (622 pacientes), un quinto de los pacientes (417 pacientes) refirieron sufrimiento emocional, y el 15,7% (311 pacientes) tuvieron escalada lenta de opioides y casi el 7% refirieron

antecedentes de enolismo y/o adicción, en la visita basal refirieron antecedentes de enolismo y/o adicción en el 9,7% de los pacientes, se resume en la tabla 46.

Tabla 46. Pacientes de mal pronóstico según la escala original de Edmonton-visita mes 3

<i>Pacientes con mal pronóstico</i>	N	% Total
Dolor visceral, ósea, partes blandas	1631	82,3
Dolor neuropático, mixto o desconocido	867	43,8
Dolor incidental	622	31,4
Sufrimiento emocional	417	21,0
Escalada lenta de opioides	311	15,7
Antecedentes de enolismo y/o adicción	136	6,9

Respuesta múltiple, los pacientes pueden haber indicado más de una categoría.

*Porcentaje calculado sobre el total de pacientes que presentan mal pronóstico (N=1981).

En el grupo de pacientes con buen pronóstico, el número total de pacientes es de 62, de los cuales el 100% tuvieron una escalada lenta de opioides y 58 el 93,5% dolor visceral, óseo y/o de partes blandas.

Tabla 47. Pacientes de buen pronóstico según la escala original de Edmonton-visita mes 3

<i>Pacientes con buen pronóstico</i>	N	% Total
Dolor visceral, ósea, partes blandas	58	93,5
Dolor neuropático, mixto o desconocido	0	0,0
Dolor incidental	0	0,0
Sufrimiento emocional	0	0,0
Escalada lenta de opioides	62	100,0
Antecedentes de enolismo y/o adicción	0	0,0

Respuesta múltiple, los pacientes pueden haber indicado más de una categoría.

*Porcentaje calculado sobre el total de pacientes que presentan buen pronóstico (N=62).

III. Función intestinal

En la visita del mes 3 se obtuvieron los datos de la función intestinal a través de BFI, que consta de 4 cuestiones:

C1: **“Facilidad de evacuación durante los 7 últimos días, visita mes 3”**

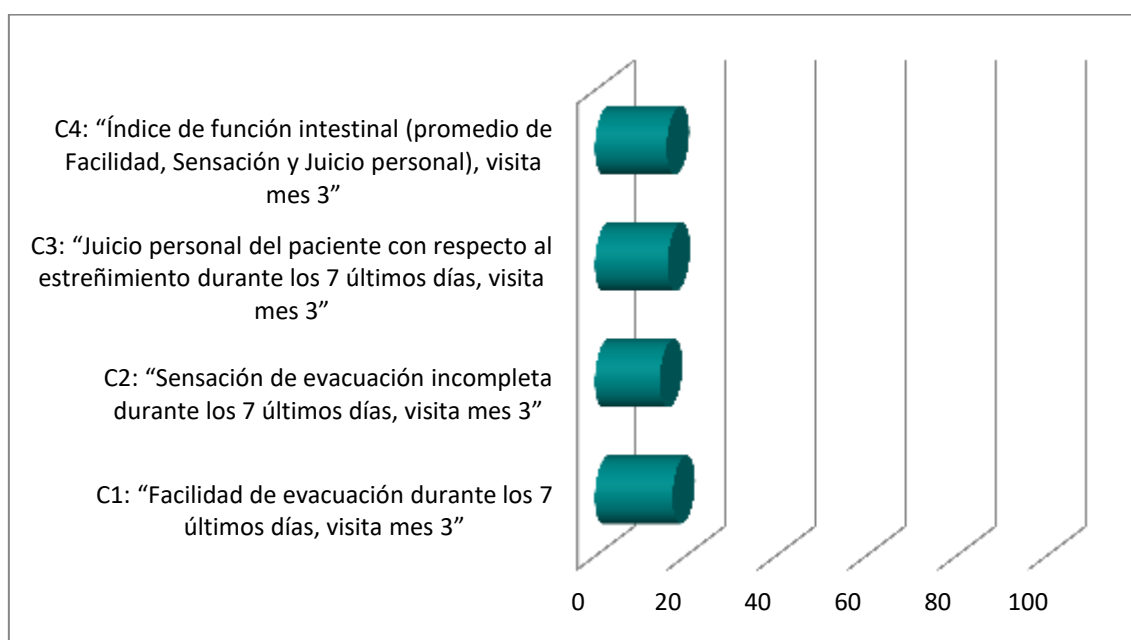
C2: **“Sensación de evacuación incompleta durante los 7 últimos días, visita mes 3”**

C3: **“Juicio personal del paciente con respecto al estreñimiento durante los 7 últimos días, visita mes 3”**

C4: **“Índice de función intestinal (promedio de Facilidad, Sensación y Juicio personal), visita mes 3”**

Se obtuvieron datos de las 4 cuestiones entre 1852 y 1847 pacientes, con mejoría en todos los ítems, en relación a la visita basal. Se obtuvo el BFI categorizado en todos los pacientes, solo fue >30 en el 17,9% (331 pacientes). Se resumen los datos en el gráfico 31 y tabla 48.

Gráfico 31. Índice de función intestinal-visita mes 3



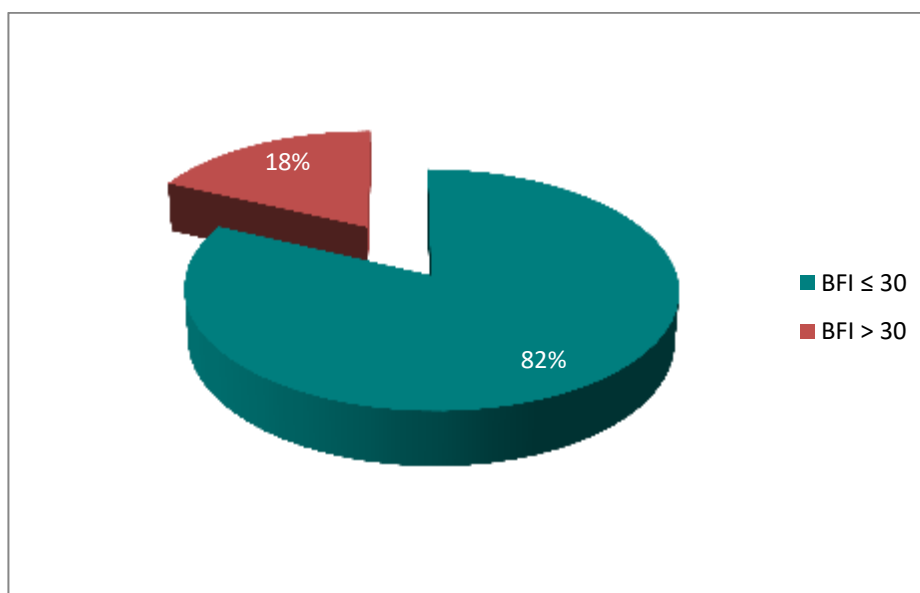
0: Sin problema/100: El problema más grave

Tabla 48. Índice de función intestinal-visita mes 3

	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N válido
C1	17,2	21,5	10,0	0,0	100,0	0,0	29,8	1852
C2	14,4	20,7	10,0	0,0	100,0	0,0	20,0	1852
C3	16,1	21,2	10,0	0,0	100,0	0,0	20,0	1852
C4	15,9	20,4	10,0	0,0	100,0	0,0	23,3	1847

0: Sin problema/100: El problema más grave

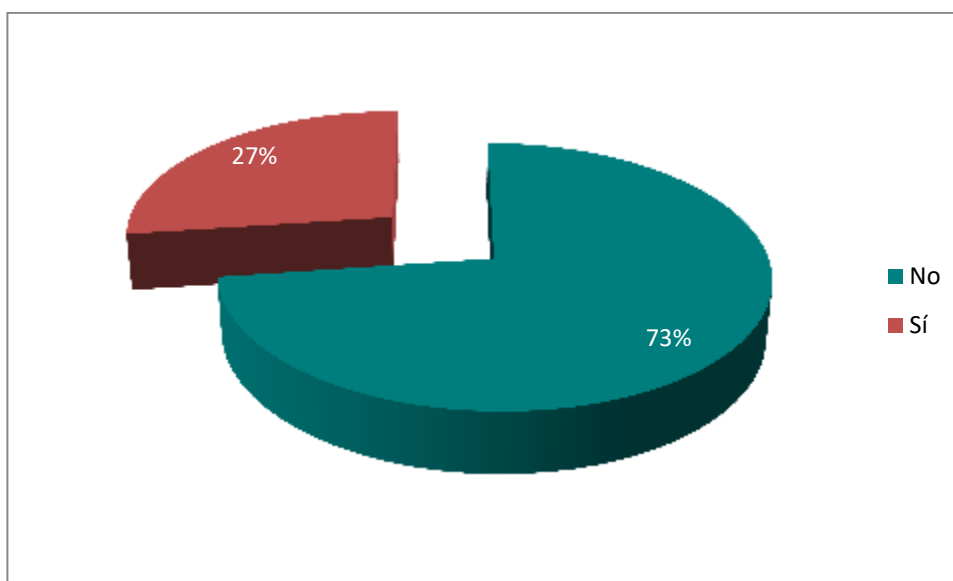
Gráfico 32. Porcentajes de BFI-visita mes 3



BFI≤30 representa el funcionamiento normal del intestino.

IV. Impacto de la función intestinal en la calidad de vida

Los datos se obtuvieron de 2044 pacientes. Los refirieron si tenían o no problemas gastrointestinales, el 27,2% (556 pacientes) de todos refirió tenerlos, en la gráfica 33. También se consultó como impactó en su calidad de vida, con una media de 3,7 (D.T: 2), con un mínimo de 0 y un máximo de 10.

Gráfico 33. ¿Tiene problemas intestinales el paciente en la visita mes 3?**Tabla 49. Impacto de los problemas intestinales en la calidad de vida-visita mes 3**

	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
¿Cómo impacta en su calidad de vida?	3,7	2,1	3,0	0,0	10,0	2,0	5,0	556

0: Nada/10: Muchísimo

Se realizó el BFI, categorizado en aquellos pacientes con problemas gastrointestinales (556 pacientes), en este subgrupo el BFI >30 asciende a 46,2% (246 pacientes). Los datos se resumen en la tabla 50.

**Tabla 50. BFI categorizado para los pacientes que presentan problemas gastrointestinales-
visita mes 3**

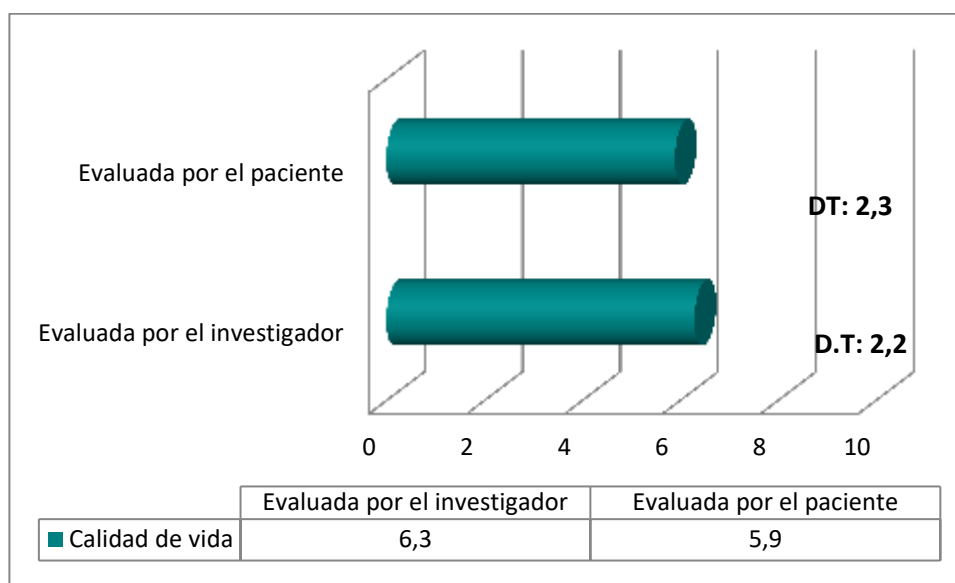
		N	%	% válido
BFI categorizado para los pacientes que presentan problemas gastrointestinales	BFI ≤ 30	287	51,6	53,8
	BFI > 30	246	44,2	46,2
	Total	533	95,9	100,0
Sin dato		23	4,1	-
Total		556	100,0	-

BFI≤30 representa el funcionamiento normal del intestino.

V. Evaluación de la calidad de vida (QoL)

En la visita del mes 3, se obtuvieron datos de calidad de vida valorada por el investigador y por el paciente. Se obtuvieron datos de 2040 pacientes. La escala fue desde 0, “la peor imaginable” a 10, “la mejor imaginable”. El investigador valoró la calidad de vida ligeramente mejor, 6,3 (DT 2,2) frente a 5,9 (DT 2,3). Mejoras respecto a la basal, se visualiza en la gráfica 34.

Gráfico 34. Diferencias entre la calidad de vida evaluada por el investigador y el paciente- visita mes 3

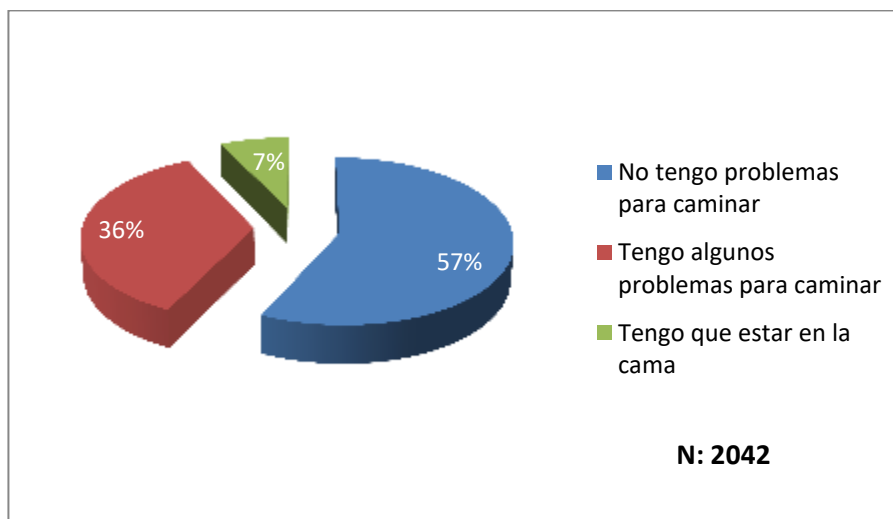


0: La peor imaginable/10: La mejor imaginable

A. EQ-5 D. Descriptivo de los 5 ítems

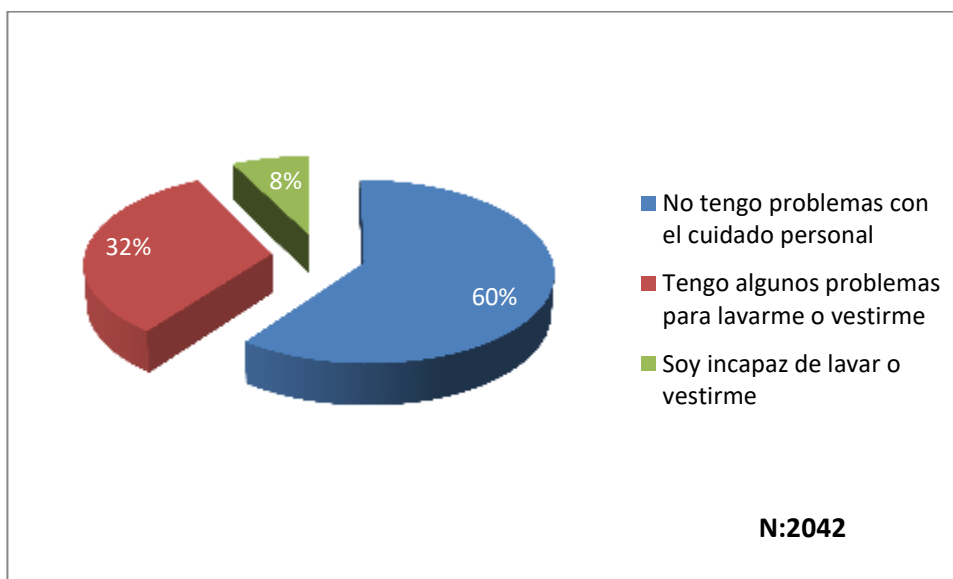
El primer ítem del EQ-5D es la movilidad, se obtuvo el dato de 2042 pacientes, de los cuales 42,9% refirieron tener problemas en esa esfera, mientras que el 57,1% (1166 pacientes) no presentaron problemas de movilidad en la visita del mes 3, se resume en el gráfico 35.

Gráfico 35. EQ-5D-Movilidad-visita mes 3



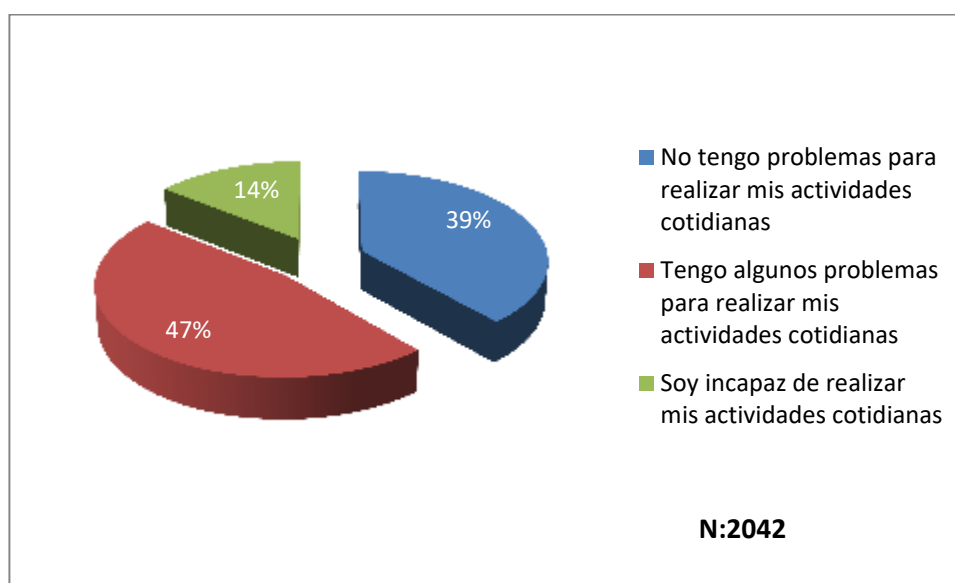
El ítem del “cuidado personal”, fue valorado por 2042 pacientes, de los cuales 60,2% no presentaron problemas, el 39,8% (813 pacientes) refirieron tener problemas, el 7,5% (153 pacientes) refirieron “soy incapaz para lavarme o vestirme”, se resume en el gráfico 36.

Gráfico 36. EQ-5D-Cuidado personal-visita mes 3



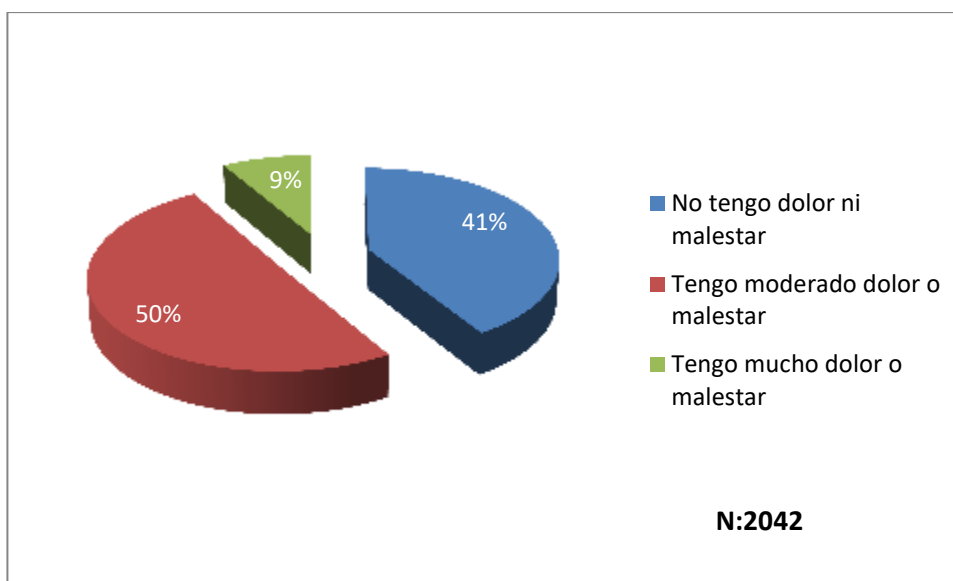
El tercer ítem del EQ-5D, valora las actividades cotidianas, se obtuvieron datos de 2042 pacientes, de los cuales el 61,5% (1255 pacientes) tuvieron problemas para realizar la actividades cotidianas, de ellos el 14,3% (292 pacientes) expresaron “soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas” (Gráfico 37).

Gráfico 37. EQ-5D-Actividades cotidianas-visita mes 3



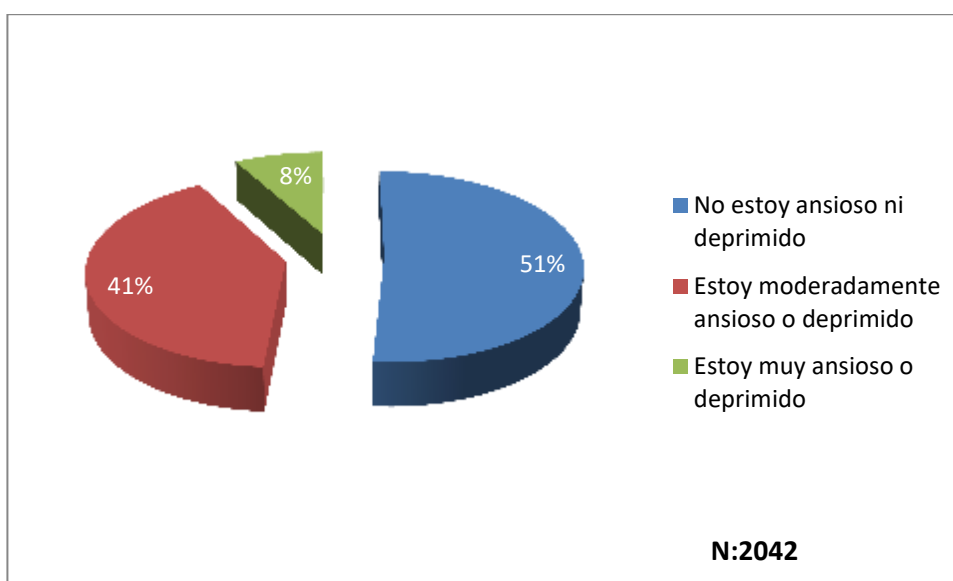
El ítem de dolor/malestar del EQ-5D, fue valorado en 2042 pacientes, el 41,2% refirieron “no tengo dolor ni malestar”, el 58,8% (1201 pacientes) refirieron tener dolor moderado o mucho dolor o malestar. Aquellos pacientes con “tengo mucho dolor o malestar” fueron el 8,5% (174 pacientes) (Gráfica 38).

Gráfico 38. EQ-5D-Dolor/Malestar-visita mes 3



El último ítem del EQ-5D valora la presencia de ansiedad/depresión, se obtuvieron datos de 2042 pacientes, de los cuales el 51,2% (1046 pacientes) expresaron “no estoy ansioso ni deprimido”, el 40,6% (829 pacientes) refirieron “estoy moderadamente ansioso o deprimido”, el 8,2% de los pacientes refirieron “estoy muy ansioso o deprimido” (Gráfica 39)

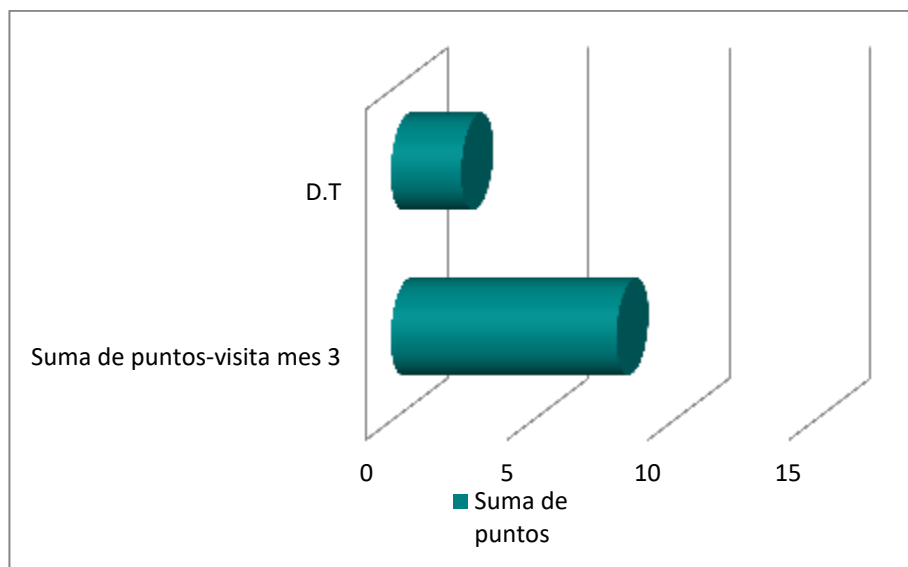
Gráfico 39. EQ-5D-Ansiedad/Depresión-visita mes 3



B. Suma de puntos EQ-5D

La suma de todos los ítems del EQ-5D, la suma total fue de media 8 (DT 2,5), los datos se obtuvieron de 2042 pacientes, el mínimo valorado es 5 y el máximo 15.

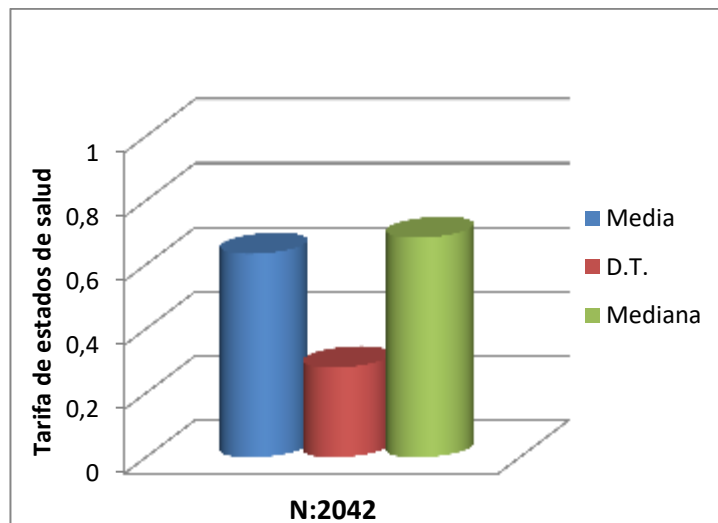
Gráfico 40. Suma de puntos EQ-5D-visita mes 3



C. Tarifas de estados de salud EQ-5D

Se calcula dentro de EQ-5D el estado de salud que se encuentra entre los valores de 0 que es “muerte” y 1 “salud perfecta”. La media que se obtuvo en nuestra muestra fue de 0,634 (DT 0,28). Se obtuvieron los datos de 2042 pacientes. Se dispone de 398 pacientes (15,1%) que presentan una salud perfecta (11111), se resume en la gráfica 41.

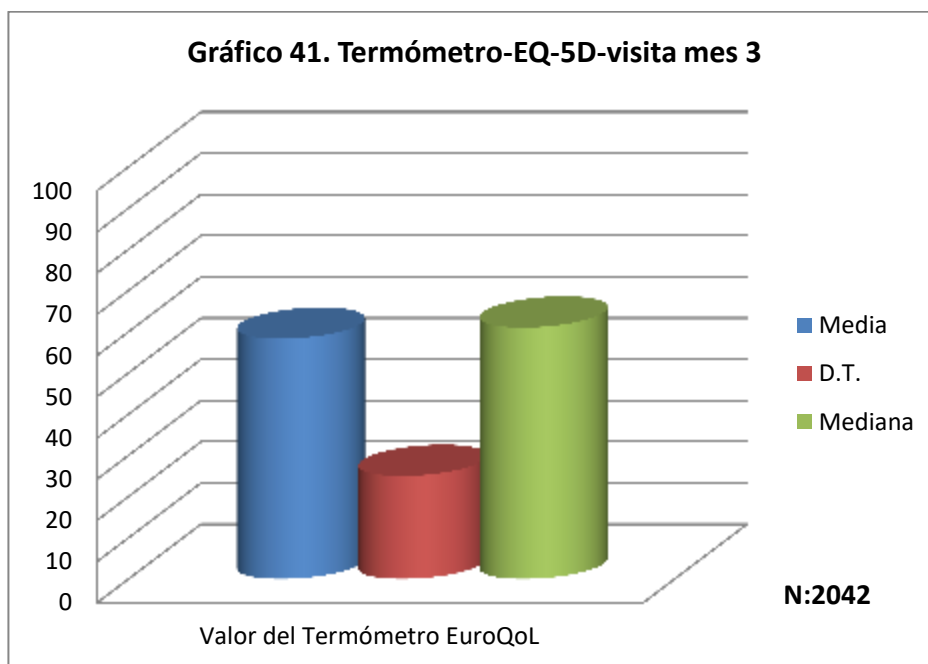
Gráfico 41. Tarifa de estados de salud-EQ-5D-visita mes 3



0: Muerte/1: Salud perfecta

D. Termómetro (EVA) EQ-5D

Dentro del EQ-5D, los pacientes pudieron medir su estado de salud “HOY”, en una línea de 100 mm, donde el paciente marcó su estado de salud, donde el mínimo era 0, el “peor estado de salud” y 100 “el mejor estado de salud”, la media fue de 58,3 (DT 25,0) se obtuvieron datos de 2042 pacientes.



0: El peor estado de salud/100: El mejor estado de salud

6.2.4. VISITA FIN DE ESTUDIO

En 2016 pacientes se finalizó el seguimiento completo del estudio, es decir en el 80,5%. En el 19,5 % restante no se finalizó el seguimiento (488 pacientes), los motivos fueron como causa más frecuente pérdida de seguimiento en 377 pacientes (77,3%), el segundo motivo fue la retirada de consentimiento en 74 pacientes (15,2%), el alta médica fue la causa de no seguimiento en 34 pacientes (7%). Sólo se confirmó el fallecimiento en 2 pacientes. No se dispusieron de datos en 140 pacientes (5,3%). Se resume en la tabla 51.

Tabla 51. Motivos de pérdida de seguimiento

	N	%
Fallecimiento	2	0,4
Retirada del consentimiento	74	15,2
Pérdida del seguimiento	377	77,3
Alta médica	34	7,0
Otros	1	0,2
Total	488	100,0

6.3. Análisis de Objetivos

6.3.1. Objetivo Principal

El objetivo del presente estudio es establecer/determinar la influencia de los factores pronósticos que pueden afectar a la calidad de vida de los pacientes oncológicos con dolor moderado-severo, a través de la evaluación objetiva del dolor con CBD y su impacto en la CVRS mediante el cuestionario general EQ-5D, en los cuatro tumores más frecuentes de la muestra, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal y cáncer de mama.

De los 2643 pacientes que fueron incluidos en el estudio C2, se disponía de los datos en la visita basal y de la visita a los 3 meses. Se obtuvieron datos de 21 tipos diferentes de tumores. Se analizaron los tumores con más de un 10% de representación de la muestra, se incluyeron los 1.711 pacientes, fueron los 4 tipos de cáncer más frecuentes observados el cáncer de pulmón, cabeza y cuello, colorrectal o cáncer de mama. En la visita de los 3 meses los resultados estaban disponibles en 1361 de estos pacientes.

En la tabla 52, se muestran los datos demográficos, clínicos y terapéuticos de la población del estudio por tipo de tumor en el momento de la visita basal.

El 42% de los pacientes incluidos padecían cáncer de pulmón, el 21% cáncer de cabeza y cuello, el 19,5% cáncer colorrectal y el 18% cáncer de mama. La edad media fue desde los 61 años (DS de 11,7 años) en las pacientes con cáncer de mama hasta los 66 años (DS de 11.7 años) en los pacientes con cáncer colorrectal. La mayoría de los pacientes fueron varones, salvo en el cáncer de mama en el que el 96,8% fueron mujeres. En los cuatro grupos, la mayoría de los pacientes tenían ECOG PS 0-1 (con un rango desde 63.2% en pacientes con cáncer colorrectal hasta el 75.2% en pacientes con cáncer de cabeza y cuello) indicando pocos o moderados problemas a la hora de realizar actividades. La media desde el momento del diagnóstico fue amplia desde 50.7 (DS de 58) meses en pacientes con cáncer de mama a 8.1 (DS de 10.7) meses en cáncer de pulmón. En todos los grupos, excepto en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la existencia de metástasis estaba presente en el 80% de los casos. El 70% de

los pacientes estaban recibiendo tratamiento con quimioterapia, con intención paliativa en la mayoría de los casos, excepto en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, que recibían tratamiento con intención curativa en el 72,7% de los casos. Se evidencian diferencias en la causa del dolor, en pacientes con cáncer de pulmón la causa más frecuente fue la presencia de metástasis en el 54,4 % y en relación con el tumor primario en el 40,1%. En los pacientes con cáncer de cabeza y cuello la causa más frecuente fue el tumor primario en el 52,6% casi en la misma proporción que el dolor relacionado con el tratamiento en el 50,7%. En pacientes con cáncer colorrectal, el motivo más frecuente es secundario a la existencia de metástasis en el 53%, como en pacientes con cáncer de mama con un porcentaje mayor en relación con metástasis 71,8%.

En relación con el Sistema de Edmonton original, la mayoría de los pacientes presentaron dolor visceral, óseo o de tejidos blandos, desde un 57,6 % en pacientes con cáncer de cabeza y cuello hasta el 78,2 % en pacientes con cáncer de mama. El dolor neuropático, mixto o desconocido es superior en pacientes con cáncer de mama, en un 46,1%. El dolor incidental fue más frecuente en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en un 25,1%, probablemente en relación con el tratamiento. El sufrimiento emocional es similar en los 4 grupos fue desde el 20,1 % en pacientes con cáncer colorrectal hasta el 15,6 % en pacientes con cáncer de mama.

Dentro de las variables clínicas se midió la función intestinal (BFI), se consideró BFI>30 como problemas intestinales, varió desde el 36,8% en pacientes con cáncer colorrectal a 20,8% en pacientes con cáncer de mama.

En relación a los tratamientos analgésicos recibidos por los pacientes fue bastante homogéneo, entre el 80,4% en pacientes con cáncer de pulmón y el 73,2% en pacientes con cáncer de mama, recibían en el momento de la visita basal analgesia del 3^{er} escalón de la OMS. Entre el 37,1% en pacientes con cáncer de colorrectal y el 29,7% en cáncer de cabeza y cuello, recibieron tratamiento con laxantes.

Tabla 52. Características basales demográficas, clínicas y terapéuticas por tipo de cáncer.

	Cáncer de pulmón n (%) 706 (41.3)	Cáncer de cabeza y cuello n (%) 363 (21.2)	Cáncer colorrectal n (%) 334 (19.5)	Cáncer de mama n (%) 308 (18.0)
Variables demográficas				
Edad (años) Media (DS)	63.3 (10.1)	61.7 (11.7)	66 (11.7)	61 (11.7)
Sexo, masculino	558 (79)	286 (78.8)	204 (61.1)	10 (3.2)
Variables clínicas				
Estado funcional ECOG				
ECOG 0	21 (3)	88 (24.2)	20 (6)	18 (5.8)
ECOG 1	434 (61.5)	185 (51)	191 (57.2)	188 (61.0)
ECOG 2	218 (30.9)	78 (21.5)	86 (25.7)	87 (28.2)
ECOG 3	28 (4)	9 (2.5)	33 (9.9)	15 (4.9)
ECOG 4	4 (0.6)	3 (0.8)	2 (0.6)	0 (0)
Tiempo desde el diagnóstico en meses (DS)	8.1 (10.7)	10.5 (19.1)	20.7 (25.7)	50.7 (58)
Metástasis	565 (80)	124 (34.2)	257 (76.9)	243 (78.9)
Dolor secundario a:				
Tumor primario	283 (40.1)	191(52.6)	126 (37.7)	32 (10.4)
Metástasis	384 (54.4)	44 (12.1)	177 (53.0)	221 (71.8)

Factores pronósticos en el dolor oncológico moderado-severo

Tratamiento antineoplásico	61 (8.6)	184 (50.7)	41 (12.3)	36 (11.7)
No relacionado con el cáncer	70 (9.9)	23 (6.3)	50 (15.0)	42 (13.6)
Sistema de Clasificación de Edmonton para el dolor por cáncer (ECS-CP)				
Dolor visceral, óseo o tejido blando	421 (59.6)	209 (57.6)	228 (68.3)	241 (78.2)
Dolor neuropático, mixto o desconocido	210 (29.7)	122 (33.6)	117 (35.0)	142 (46.1)
Dolor incidental	170 (24.1)	124 (34.2)	84 (25.1)	43 (14.0)
Sufrimiento Emocional	115 (16.3)	64 (17.6)	67 (20.1)	48 (15.6)
Escalada lenta de opioides	84 (11.9)	63 (17.4)	56 (16.8)	60 (19.5)
Función intestinal				
BFI ¹ ≤ 30	518 (73.4)	275 (75.8)	200 (59.9)	227 (73.7)
BFI > 30	159 (22.5)	81 (22.3)	123 (36.8)	64 (20.8)
Variable terapéutica				
Quimioterapia n (%)	512 (72.5)	245 (67.5)	234 (70.1)	201 (65.3)
Paliativa ²	412 (80.5)	66 (26.9)	173 (73.9)	170 (84.6)
Curativa ²	100 (19.5)	178 (72.7)	61 (26.1)	31 (15.4)
Línea de tratamiento (% ²)				
1	341	202 (82.4)	126 (53.8)	75

	(66.6)			(37.3)
2	126 (24.6)	33 (13.5)	60 (25.6)	68 (33.8)
3	34 (6.6)	7 (2.9)	26 (11.1)	27 (13.4)
> 3	11 (2.1)	2 (0.8)	22 (9.4)	31 (15.4)
Radioterapia n (%)	282 (39.9)	268 (73.8)	96 (28.7)	127 (41.2)
Paliativa ³	198(70.2)	38 (14.2)	52 (54.2)	107 (84.3)
Curativa ³	84(29.8)	230 (85.8)	44 (45.8)	20 (15.7)
Analgesia/antiemesis/laxantes n (%)	694 (98.3)	357 (98.3)	334 (100)	306 (99.4)
Primer escalón de la OMS ⁴	363 (52.3)	219 (61.3)	212 (63.5)	157 (51.3)
Segundo escalón de la OMS ⁴	96 (13.8)	41 (11.5)	35 (10.5)	41 (13.4)
Tercer escalón de la OMS ⁴	548 (79)	287 (80.4)	251 (75.1)	224 (73.2)
Laxantes ⁴	223 (32.1)	106 (29.7)	124 (37.1)	97 (31.7)
Antiemesis ⁴	152 (21.9)	64 (17.9)	108 (32.3)	69 (22.5)

¹BFI, Bowel Function Inventory

²% sobre N de pacientes con quimioterapia

³%sobre N de pacientes con radioterapia

⁴% sobre N de pacientes con analgesia/antiemesis/laxantes

Los resultados mostrados en la Tabla 53 fueron los cambios en el Cuestionario breve del dolor (CBD) desde la visita basal hasta la visita de seguimiento a los 3 meses de seguimiento. Todos los ítems mostraron una considerable mejoría con grandes tamaños de efecto en la mayoría de los casos.

La puntuación media de la intensidad del dolor mejoró de 5,3 (DS 1,6) a 2,3 (DS 1,9) y la puntuación resumen interferencia en las actividades básicas de la vida diaria mejoró de 5,2 (DS 2,1) a 2,9 (DS 2,5), en pacientes con cáncer de pulmón, con significación estadística ($p<0,001$). Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello obtuvieron unos resultados similares, la puntuación media de la intensidad del dolor mejoró de 5,2 (DS 1,5) a 2,0 (DS 1,7) y la puntuación resumen interferencia en las actividades básicas de la vida diaria mejoró de 4,8 (DS 1,9) a 2,4 (DS 2,1). En cáncer colorrectal, la puntuación media de la intensidad del dolor mejoró de 5,1 (DS 1,7) a 2,4 (DS 2,1) y la puntuación resumen interferencia en las actividades básicas de la vida diaria mejoró de 5,5 (DS 2,2) a 3,2 (DS 2,7). Por último los casos analizados de cáncer de mama, la puntuación media de la intensidad del dolor mejoró de 5,6 (DS 1,8) a 2,5 (DS 1,8) y la puntuación resumen interferencia en las actividades básicas de la vida diaria mejoró de 5,7 (DS 2,1) a 2,7 (DS 2,1), en todos ellos con significación estadística ($p<0,001$).

Se analizaron los resultados en cada uno de los cuatro tumores más frecuentes. La mayor mejoría de la puntuación media de la “intensidad del dolor” fue en el grupo de cáncer de cabeza y cuello, (tamaño del efecto de 2,13) mientras que para la puntuación resumen de interferencia con “las actividades básica de la vida diaria” se observó en el grupo de cáncer de mama con el tamaño del efecto más grande (1,43). El tamaño del efecto se considera grande a partir de 0,66, tal y como se especifica en el análisis estadístico.

Los datos obtenidos en los cuatro tumores más frecuentes fueron en todos los ítems en relación a CBD, presentaron diferencias con significación estadística ($p<0,001$) realizadas con el *Test de Wilcoxon*. Se analizó la interferencia del dolor en los 7 ítems de CBD, actividades de la vida diaria que incluía; “actividades en general”, “estado de ánimo”, “capacidad para caminar”, “trabajo habitual”, “relaciones con otras personas”, “sueño” y “capacidad de diversión”, en los cuatro tumores más frecuentes, el mayor

impacto en todos ellos fue en la actividad general (0-10), la puntuación basal osciló entre 6,2 (DS 2,1) en cáncer colorrectal y cáncer de mama respectivamente y 5,4 (DS 2,3) en cáncer de cabeza y cuello, mejorando en la visita del mes 3 hasta 2,8(DS 2,4) en cáncer de cabeza y cuello hasta 3,4 (DS 2,8) en cáncer de pulmón. En el resto de ítems también hay un impacto en los resultados del CBD pero menos llamativo.

Las puntuaciones más altas en la visita basal, en todos los ítems fueron en las pacientes con cáncer de mama, también así la mejoría evidenciada en la visita del mes 3, con significación estadística y tamaño del efecto grande tal y como se reflejó previamente.

Tabla 53. Cambios en las características del dolor según el Cuestionario Breve del dolor (CBD) desde la visita basal a la visita de seguimiento a 3 meses.

	Pulmón		Cabeza y cuello		Colorrectal		Mama	
	Basal	Visita 3 meses	Basal	Visita 3 meses	Basal	Visita 3 meses	Basal	Visita 3 meses
Intensidad del dolor (0-10), media (DS)								
Intensidad máxima (0-10)	7 (1,6)	3,5 (2,5)	7,2 (1,5)	3,3 (2,3)	6,9 (1,8)	3,7 (2,8)	7,0 (1,6)	3,5 (2,2)
Intensidad mínima (0-10)	3,7 (2,2)	1,5 (1,6)	3,3 (2,0)	1,1 (1,4)	3,5 (2,1)	1,5 (1,9)	4,4 (2,5)	1,8 (1,8)
Intensidad media (0-10)	5,4 (1,6)	2,4 (1,9)	5,3 (1,6)	2,2 (1,8)	5,3 (1,8)	2,4 (2,2)	5,7 (1,8)	2,6 (1,9)
Intensidad de su dolor ahora mismo (0-10)	5,2 (2,1)	2,0 (2,0)	5,0 (2,1)	1,6 (1,8)	4,8 (2,3)	2,0 (2,2)	5,5 (2,2)	2,3 (1,9)
Intensidad media del dolor, (DS)	5,3	2,3	5,2	2,0	5,1	2,4	5,6	2,5

	(1,6)	(1,9)	(1,5)	(1,7)	(1,7)	(2,1)	(1,8)	(1,8)
Interferencia con las actividades de la vida diaria (0-10),Media (DS)								
Actividades en general (0-10)	5,9 (2,3)	3,4 (2,8)	5,4 (2,3)	2,8 (2,4)	6,2 (2,3)	3,5 (3,0)	6,2 (2,1)	3,1 (2,3)
Estado de ánimo (0-10)	5,4 (2,5)	3,1 (2,9)	5,7 (2,5)	2,7 (2,4)	5,6 (3,0)	3,4 (3,1)	6,1 (2,5)	2,9 (2,5)
Capacidad de caminar (0-10)	3,9 (3,0)	2,5 (2,8)	2,0 (2,6)	1,0 (1,7)	4,7 (3,0)	2,7 (2,7)	4,9 (3,0)	2,3 (2,2)
Trabajo habitual (ya sea en casa o fuera) (0-10)	5,6 (2,5)	3,4 (2,9)	4,6 (2,9)	2,6 (2,5)	6,1 (2,5)	3,7 (3,2)	6,2 (2,4)	3,1 (2,5)
Relaciones con otras personas (0-10)	4,3 (2,7)	2,5 (2,6)	5,0 (2,6)	2,6 (2,5)	4,5 (3,1)	2,6 (2,7)	5,0 (2,8)	2,5 (2,3)
Sueño (0-10)	4,4 (2,9)	2,1 (2,3)	4,7 (2,9)	2,2 (2,4)	4,7 (3,1)	2,5 (2,6)	5,1 (2,9)	2,2 (2,2)
Capacidad de diversión (0-10)	5,8 (2,5)	3,5 (3,0)	6,1 (2,3)	3,1 (2,6)	6,4 (2,6)	3,9 (3,2)	6,2 (2,4)	3,0 (2,5)
Valor medio de la interferencia (DS)	5,0 (2,1)	2,9 (2,5)	4,8 (1,9)	2,4 (2,1)	5,5 (2,2)	3,2 (2,7)	5,7 (2,1)	2,7(2,1)

¹Todas las comparaciones entre grupos fueron significativas con $p < 0,001$ calculadas por el test de Wilcoxon

En la tabla 54 se muestran los cambios a lo largo del estudio en las dimensiones del EQ-5D, el índice EQ-5D y la EVA EQ-5D en los cuatro tipos de tumores.

En cuanto a las dimensiones del EQ-5D, las mejoras más significativas se evidenciaron en la dimensión Dolor/Malestar y en las dimensiones de Ansiedad/Depresión, aunque sobre todo en la primera, donde la proporción de pacientes que informaron “ningún problema” aumentó dramáticamente entre la visita basal y la visita a los 3 meses, por ejemplo, desde el 1,6% que no refirieron Dolor/Malestar al inicio en el grupo de pacientes con cáncer de pulmón hasta el 39,2% que no lo refirieron en la misma

dimensión en la visita del tercer mes, o el 1,1 % no reportan Dolor/Malestar en la visita basal y el 46,3% a los 3 meses las pacientes con cáncer de mama. Se evidenciaron datos más relevantes clínicamente en las pacientes con cáncer de mama, aquellas pacientes que refirieron Dolor/Malestar extremo se redujeron desde el 42,5% al 6,1%, con significación estadística ($p < 0,001$)

Los pacientes con cáncer de pulmón mostraron un aumento significativo en el número de “problemas extremos” en cualquiera de las dimensiones EQ-5D, por ejemplo, el 4,6% de pacientes están confinados a la cama en el momento basal frente al 8,9% a los 3 meses.

Sólo los pacientes con cáncer de mama informaron una mejoría en las cinco dimensiones, tal y como se refleja en la Tabla 54.

El índice EQ-5D y la puntuación EVA al inicio del estudio indicaron mala calidad de vida, se describió con una media (DS), los valores del índice EQ-5D que van desde 0,41 (DS 0,24) en el cáncer de mama de 0,51 (DS 0,22 y 0,21) en pacientes con cáncer de pulmón y cáncer de cabeza y cuello. La media (DS) de los valores de la EVA EQ-5D que fueron desde 44 (DS 24,2) en pacientes con cáncer de mama a 49,3 (DS 18,8) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. A los 3 meses, se observó una mejoría significativa en el índice EQ-5D y en la EVA EQ-5D en los cuatro grupos ($p < 0,001$), poniendo de manifiesto moderados y grandes tamaños del efecto. La mejoría fue particularmente notable en pacientes con cáncer de mama (tamaño del efecto en el índice EQ-5D de 1,04) y, en cáncer de cabeza y cuello (tamaño del efecto en la EVA-EQ-5D de 0,87).

Tabla 54. Cambios a lo largo del estudio en las dimensiones del EQ-5D, el índice EQ-5D y la EVA EQ-5D en los cuatro tipos de tumores.

	Cáncer de pulmón			Cáncer de cabeza y cuello			Cáncer colorrectal			Cáncer de mama		
	N=495			N=315			N=271			N=280		
	Basal	Visita 3 meses	<i>P</i>	Basal	Visita 3 meses	<i>P</i>	Basal	Visita 3 meses	<i>p</i>	Basal	Visita 3 meses	<i>p</i>
Dimensiones, n (%)												
Movilidad												
Sin problemas	224 (45.3)	274 (55.4)	<0.001 ¹	252 (80.0)	262 (83.2)	0.469 ¹	116 (42.8)	142 (52.4)	<0.001 ¹	103 (36.8)	152 (54.3)	<0.001 ¹
Algunos problemas	248 (50.1)	177 (35.8)		59 (18.7)	48 (15.2)		135 (49.8)	105 (38.7)		153 (54.6)	120 (42.9)	
Confinado a la cama	23 (4.6)	44 (8.9)		4 (1.3)	5 (1.6)		20 (7.4)	24 (8.9)		24 (8.6)	8 (2.9)	
Cuidado personal												
Sin problemas	242 (48.9)	294 (59.4)	<0.001 ¹	211 (67.0)	222 (70.5)	0.367 ¹	154 (56.8)	161 (59.4)	0.371 ¹	102 (36.4)	182 (65.0)	<0.001 ¹
Algunos problemas	234	156		95	87 (27.6)		95	84 (31.0)		145	88 (31.4)	

	(47.3)	(31.5)		(30.2)			(35.1)			(51.8)		
Confinado a la cama	19 (3.8)	45 (9.1)		9 (2.9)	6 (1.9)		22 (8.1)	26 (9.6)		33 (11.8)	10 (3.6)	
Actividades cotidianas												
Sin problemas	110 (22.2)	184 (37.2)	<0.001 ¹	91 (28.9)	142 (45.1)	<0.001 ¹	50 (18.5)	102 (37.6)	<0.001 ¹	33 (11.8)	110 (39.3)	<0.001 ¹
Algunos problemas	335 (67.7)	235 (47.5)		194 (61.6)	156 (49.5)		164 (60.5)	114 (42.1)		185 (66.1)	148 (52.9)	
Confinado a la cama	50 (10.1)	76 (15.4)		30 (9.5)	17 (5.4)		57 (21.0)	55 (20.3)		62 (22.1)	22 (7.9)	
Dolor/Malestar												
Ninguno	8 (1.6)	194 (39.2)	<0.001 ¹	9 (2.9)	125 (39.7)	<0.001 ¹	1 (0.4)	115 (42.4)	<0.001 ¹	3 (1.1)	122 (43.6)	<0.001 ¹
Moderado	337 (68.1)	260 (52.5)		160 (50.8)	169 (53.7)		154 (56.8)	126 (46.5)		158 (56.4)	141 (50.4)	
Extremo	150 (30.3)	41 (8.3)		146 (46.3)	21 (6.7)		116 (42.8)	30 (11.1)		119 (42.5)	17 (6.1)	
Ansiedad/Depresión												

Factores pronósticos en el dolor oncológico moderado-severo

Ninguno	193 (39.0)	250 (50.5)	<0.001 ¹	94 (29.8)	175 (55.6)	<0.001 ¹	88 (32.5)	128 (47.2)	<0.001 ¹	74 (26.4)	160 (57.1)	<0.001 ¹
Moderado	269 (54.3)	217 (43.8)		175 (55.6)	120 (38.1)		138 (50.9)	108 (39.9)		166 (59.3)	103 (36.8)	
Extremo	33 (6.7)	28 (5.7)		46 (14.6)	20 (6.3)		45 (16.6)	35 (12.9)		40 (14.3)	17 (6.1)	
Índice EQ-5D³	0.51	0.63	<0.001 ²	0.51	0.72	<0.001 ²	0.45	0.61	<0.001 ²	0.41	0.66	<0.001 ²
Media(DS)	(0.22)	(0.29)		(0.21)	(0.23)		(0.25)	(0.31)		(0.24)	(0.22)	
EVA EQ-5D (0-100)⁴	47.7	59.2	<0.001 ²	49.3	65.7	<0.001 ²	47.1	58.3	<0.001 ²	44.0	54.3	<0.001 ²
Media(DS)	(20.0)	(23.8)		(18.8)	(18.4)		(20.8)	(25.9)		(24.2)	(28.8)	

¹Test de Chi-cuadrado

²Test exacto deFisher

³Test de Wilcoxon

⁴EQ-5D Tarifas de salud: Valores desde -0.0757 (El peor estado de salud en EQ-5D) hasta 1 (perfecto estado de salud)

⁵EQ-5D EVA valores desde 0 a 100, a mayor valor indica mejor calidad de vida

La tabla 55 resume el número de pacientes y el porcentaje de los mismos que mejoran, empeoran o permanecen estables desde la visita basal hasta la visita del mes 3 con el cuidado habitual, teniendo en cuenta las 5 dimensiones del EQ-5D. Se pudo ver que más pacientes reportaron mejoría que empeoramiento o estabilidad en todos los grupos. La mayor proporción de mejorías se obtuvo en el grupo de pacientes con cáncer de mama con un 71.8%.

Tabla 55. Cambios en la salud en los cuatro tipos diferentes de cáncer de acuerdo con la Clasificación de Pareto.

	Cáncer de pulmón n (%)	Cáncer de cabeza y cuello n (%)	Cáncer colorrectal n (%)	Cáncer de mama n (%)
Sin cambios	52 (10.5)	27 (8.6)	27 (10.0)	20 (7.1)
Mejoría	273 (55.2)	198 (62.9)	152 (56.1)	201 (71.8)
Empeoramiento	82 (16.6)	38 (12.1)	44 (16.2)	28 (10.0)
Cambio Mixto	88 (17.8)	52 (16.5)	48 (17.7)	31 (11.1)
Total	495	315	271	280

Los factores que estuvieron más ampliamente asociados con cambios en la calidad de vida en los cuatro grupos de tumores fueron el estado general (ECOG PS) en la visita basal, cambios en la intensidad y subescalas de la interferencia del CBD, el índice del EQ-5D en la basal y la presencia de ansiedad/depresión en ambas visitas. Tal y como se refleja en la Tabla 56. En esta tabla se muestran los resultados de un modelo de regresión que se expresan en términos del efecto de cada variable independiente en el modelo (sexo, ECOG, etc.) sobre la variable independiente (en este caso, la mejoría en la puntuación en el índice EQ-5D). En este caso, el Intercept representa el valor medio de mejoría esperada en cada grupo (pulmón, cabeza y cuello, colorrectal y mama) cuando todas las variables dependientes están en '0', es decir cuando se aplica la categoría de referencia en cada caso, por ejemplo, categoría de referencia en la variable 'sexo' es 'mujer', por tanto el Intercept nos da el valor medio esperado de la mejoría que esperaríamos si todas fueran mujeres en ese grupo; la categoría de referencia en ECOG es "ECOG 0", etc. La B (beta) nos indica cómo afecta cada variable

dependiente en el cambio en la puntuación en el índice EQ-5D, tomando el Intercept como punto de partida. Por ejemplo, si miramos el ECOG, veremos que la B para ECOG 1 en pacientes con cáncer de pulmón es -0.109, lo cual quiere decir que esperaríamos que los pacientes con ECOG 1 mejoraran -0.109 puntos menos que los pacientes en ECOG 0 (que mejorarían 0.319 puntos -el Intercept-, permaneciendo el resto constante).

Aquellos pacientes con peor estado general en la basal experimentaron menor mejoría en la calidad de vida y el déficit aumentó progresivamente con el paso de una categoría a otra del ECOG. Igualmente el deterioro en el CBD también conlleva déficits en la calidad de vida a lo largo del tiempo, con un punto de aumento en la subescala de intensidad del CBD (por ejemplo “peor dolor”) se redujo la mejoría en la calidad de vida un 0.055, 0.046, 0.045 y 0.037 puntos en el índice EQ-5D en cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal y cáncer de mama respectivamente. Del mismo modo, un punto de aumento en la subescala de interferencia del CBD reduce el tamaño de la mejoría en 0.02, 0.035, 0.052 y 0.049 puntos en el índice del EQ-5D, respectivamente en el grupo de pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal y cáncer de mama.

El coeficiente que representa el índice EQ-5D en la basal indicó que aquellos pacientes con peor estado de salud en la basal generalmente experimentaron mayores mejorías a lo largo del estudio, mientras que la presencia de Ansiedad/Depresión en ambas visitas también restringía considerablemente la mejoría de la calidad de vida. Por ejemplo, en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la presencia de Ansiedad/Depresión en ambas visitas reduce el tamaño de la mejoría en el índice EQ-5D unos 0,143 puntos de la media.

Aunque un pequeño número de otras variables demostraron ocasionalmente significación en los modelos, su impacto fue considerablemente más pequeño y/o restringido a sólo uno o dos de los grupos estudiados. Como por ejemplo en el grupo de pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de mama, la presencia de metástasis pulmonares supuso una menor mejoría de la calidad de vida, con valores de 0,063 y 0,051 respectivamente. El número de líneas de tratamiento sólo impacta en pacientes

con cáncer colorrectal con una menor mejoría del 0,062, no evidenciado en otros grupos de tumores en este estudio.

Todos los modelos mostraron un buen poder explicativo. Los modelos finales explicaron 59,7% (R^2 a: 0,597), 69,9% (R^2 a: 0,699), 64,4% (R^2 a: 0,644), and 81,5% (R^2 a: 0,815) de la varianza de los resultados del índice del EQ-5D en los pacientes con cáncer de pulmón, cabeza y cuello, colorrectal y cáncer de mama, respectivamente.

Tabla 56. Variables asociadas con cambios en la calidad de vida en los modelos de regresión (Estimación de cambios en las puntuaciones del Índice EQ-5D en el análisis de regresión multivariante, como factores predictivos de la calidad de vida).

	Cáncer de pulmón				Cáncer de cabeza y cuello				Cáncer colorrectal				Cáncer de mama			
			95% IC				95% IC				95% IC				95% IC	
	B	Valor <i>p</i>	LCI	UCI	B	Valor <i>p</i>	LCI	UCI	B	Valor <i>p</i>	LCI	UCI	B	Valor <i>p</i>	LCI	UCI
(Intercept)	.319	.000	.172	.467	.543	.000	.426	.661	.285	.001	.121	.450	.378	.000	.192	.563
Sexo (ref. mujer)					.043	.025	.006	.081								
Tiempo desde el diagnóstico (meses)									.002	.012	.000	.003				
ECOG 1 (ref. ECOG0)	- .109	.057	- .221	.003	- .071	.001	- .111	- .031					- .045	.468	- .165	.076
ECOG 2 (ref. ECOG0)	- .134	.026	- .252	- .016	- .095	.000	- .147	- .043					- .093	.140	- .218	.031

ECOG 3 o 4 (ref. ECOG0)	-	.012	-	-	-	.021	-	-					-	.004	-	-
	.188		.334	.041	.115		.213	.018					.244		.411	.077
Metástasis pulmonares									-	.024	-	-	-	.024	-	-
									.063		.117	.008	.051		.096	.007
Quimioterapia paliativa									.117	.014	.024	.209				
Quimioterapia curativa									.140	.028	.015	.266				
Línea de tratamiento¹									-	.001	-	-				
									.062		.097	.026				
Ansiedad/Depresión (Dimensión EQ-5D²)	-	.000	-	-	-	.000	-	-	-	.000	-	-	-	.000	-	-
	.116		.169	.064	.143		.179	.108	.112		.173	.052	.117		.156	.079
Índice EQ-5D basal	-	.000	-	-	-	.000	-	-	-	.000	-	-	-	.000	-	-
	.528		.650	.407	.683		.775	.590	.444		.591	.296	.697		.800	.594
Media del dolor basal					-	.000	-	-	-	.023	-	-	-	.001	-	-
					.031		.046	.016	.024		.044	.003	.024		.038	.010
Cambios en la intensidad media del CBD	-	.000	-	-	-	.000	-	-	-	.000	-	-	-	.000	-	-
	.055		.067	.044	.046		.059	.033	.045		.065	.025	.037		.052	.022

Factores pronósticos en el dolor oncológico moderado-severo

Cambios en la interferencia media del CBD	-	.003	-	-	-	.000	-	-	-	.000	-	-	-	.000	-	-
	.020		.033	.007	.035		.048	.023	.052		.072	.031	.049		.066	.033
ECS-CP³													.174	.000	.080	.269
Índice BFI⁴	.001	.030	.000	.002												

¹Número de líneas de tratamiento (1=primera, 2= segunda, 3=tercera, 4= más de tres) (Referencia= 0)

² Ansiedad/depresión: 1 = Presentes los dos en la basal y en la visita de 3 meses, 0 = sin ansiedad/depresión en al menos una visita (ref.=0).

³ Clasificación de Edmonton del dolor oncológico: 1= Mal pronóstico; 0 = Buen pronóstico (ref.= 0).

⁴ Índice BFI: Índice de la función intestinal (Media de la facilidad, sensación y juicio personal) (ref., BPI≤30, no alterado).

LCI=lower confidence interval; UCI=upper confidence interval.

6.3.2. Objetivos Secundarios

6.3.2.1. Evaluar la evolución de la calidad de vida de los pacientes oncológicos con dolor moderado-severo

I. Ítems del cuestionario EQ-5D

La evaluación de la calidad de vida se ha estudiado utilizando el cuestionario EQ-5D en el conjunto de pacientes del estudio C2. Para hacer más visuales los resultados, marcamos con colores los porcentajes de pacientes que empeoran, mejoran o mantienen su estado de salud, de acuerdo a la siguiente clasificación, siguiendo los 5 ítems del cuestionario utilizado, comparando los resultados obtenidos en la visita basal y en la visita del mes 3.

El primer ítem del cuestionario es la movilidad, se obtuvieron los datos de 2042 pacientes en total, de los cuales afirmaron que “no tengo problemas para caminar” en un 45,2% en la vista basal, mientras que en la vista del mes 3 el porcentaje aumentó al 57,1%, con una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$). El 48% de los pacientes en la visita basal refirieron “tengo algunos problemas para caminar”, mientras que en la vista del mes 3, lo afirmaron el 35,7%, con una diferencia estadísticamente significativa. En el grupo de pacientes “tengo que estar en la cama”, en la vista basal fueron el 6,8%, con ligero aumento en la visita del mes 3, al 7,2%. En términos generales los pacientes en el grupo sin problemas se mantuvieron estables o con mejoría en el 35,9% y el 21,2% respectivamente. En el grupo de pacientes con problemas de movilidad empeoraron el 9,3% y se mantuvieron estables el 33,6%. Los resultados se resumen en las tablas 57 y 58, que se representan con el siguiente código de colores:

Empeoran	Mantienen	Mejoran

Tabla 57. Cambios en el EQ-5D-Movilidad

Movilidad (Basal)	Movilidad (Mes 3)							
	No tengo problemas para caminar		Tengo algunos problemas para caminar		Tengo que estar en la cama		Total	
	N	% válido	N	% válido	N	% válido	N	% válido
No tengo problemas para caminar	733	35,9	157	7,7	33	1,6	923	45,2
Tengo algunos problemas para caminar	399	19,5	510	25,0	72	3,5	981	48,0
Tengo que estar en la cama	34	1,7	62	3,0	42	2,1	138	6,8
Total	1166	57,1	729	35,7	147	7,2	2042	100,0
p-valor	<0,001							

Tabla 58. Cambios en el EQ-5D–Movilidad (con/sin problemas)

Movilidad (Basal)	Movilidad (Mes 3)					
	Sin problemas		Con problemas		Total	
	N	% válido	N	% válido	N	% válido
Sin problemas	733	35,9	190	9,3	923	45,2
Con problemas	433	21,2	686	33,6	1119	54,8
Total	1166	57,1	876	42,9	2042	100,0
p-valor	<0,001					

El segundo ítem del cuestionario EQ-5D, se obtuvieron datos de 2042 pacientes, es el cuidado personal, comparamos el cuidado personal en la visita basal frente al cuidado personal en la visita del mes 3. El 48,5% de los pacientes refirieron “no tengo problemas para el cuidado personal”, en la visita del mes 3 ese porcentaje aumentó a 57,1% con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). El 43,9% refirió en la visita basal “tengo algunos problemas para lavarme o vestirme”, mientras que en la visita del mes 3 ese porcentaje se redujo al 32,3%. El número de pacientes que refirieron “soy incapaz de lavarme o vestirme” permaneció estable, un 7,6% en la visita basal y 7,5% en la visita del mes 3.

Diferenciamos los pacientes dentro de este ítem entre los que tienen o no problemas con el cuidado personal, el grupo de pacientes que presentaba problemas en la visita basal mejoraron en el 22,1%, y se mantuvieron estables el 29,4% en la visita del mes 3. Los pacientes que presentaron problemas en la visita basal, se mantuvieron estables en un 29,4% y empeoraron en un 10,4 %. Se resumen los datos en las tablas 59 y 60.

Tabla 59. Cambios en el EQ-5D–Cuidado personal

Cuidado Personal (Basal)	Cuidado Personal (Mes 3)							
	No tengo problemas con el cuidado personal		Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme		Soy incapaz de lavar o vestirme		Total	
	N	% válido	N	% válido	N	% válido	N	% válido
No tengo problemas con el cuidado personal	777	38,1	183	9,0	30	1,5	990	48,5
Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme	403	19,7	417	20,4	76	3,7	896	43,9
Soy incapaz de lavarme o vestirme	49	2,4	60	2,9	47	2,3	156	7,6
Total	1229	60,2	660	32,3	153	7,5	2042	100,0
p-valor	<0,001							

Tabla 60. Cambios en el EQ-5D–Cuidado personal (con/sin problemas)

Cuidado Personal (Basal)	Cuidado Personal (Mes 3)					
	Sin problemas		Con problemas		Total	
	N	% válido	N	% válido	N	% válido
Sin problemas	777	38,1	213	10,4	990	48,5
Con problemas	452	22,1	600	29,4	1052	51,5
Total	1229	60,2	813	39,8	2042	100,0
p-valor	<0,001					

El tercer ítem estudiado en el cuestionario es el de actividades cotidianas, se realiza una comparación entre la visita basal y la visita a los 3 meses, los datos se obtuvieron de 2042 pacientes. El 18,5% de los pacientes en la visita basal refirieron “no tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas”, el 64% refirieron “tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas”, el 17,5% de los pacientes refirieron “soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas”. Tras 3 meses los pacientes incluidos, mejoraron en todos los grupos con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$), la mejoría fue hasta el 38,5% en el grupo de pacientes sin problemas, se redujo hasta el 47,2% en el grupo de pacientes que presentaron “tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas”, también en el grupo de “soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas” se produjo una mejoría el 14,3%. Si diferenciamos los pacientes entre aquellos que presentaron problemas y no en las actividades cotidianas, el grupo con problemas mejoró en un 26,8%, pasando al grupo de sin problemas en la visita del mes 3 y en el grupo sin problemas se mantuvieron estables el 11,7%, empeoraron el 6,8%. En el grupo de pacientes con problemas, se mantuvieron estables en el 54,7%.

Tabla 61. Cambios en EQ-5D-Actividades-cotidianas

Actividades cotidianas (Basal)	Actividades cotidianas (Mes 3)							
	No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas		Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas		Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas		Total	
	N	% válido	N	% válido	N	% válido	N	% válido
No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas	239	11,7	118	5,8	20	1,0	377	18,5
Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	469	23,0	683	33,4	154	7,5	1306	64,0
Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	79	3,9	162	7,9	118	5,8	359	17,6
Total	787	38,5	963	47,2	292	14,3	2042	100,0
p-valor	<0,001							

Tabla 62. Cambios en EQ-5D-Actividades cotidianas (con/sin problemas)

Actividades cotidianas (Basal)	Actividades cotidianas (Mes 3)					
	Sin problemas		Con problemas		Total	
	N	% válido	N	% válido	N	% válido
Sin problemas	239	11,7	138	6,8	377	18,5
Con problemas	548	26,8	1117	54,7	1665	81,5
Total	787	38,5	1255	61,5	2042	100,0
p-valor	<0,001					

El cuarto ítem del EQ-5D es del Dolor/Malestar, se obtuvieron datos de 2042 pacientes, se dividieron en 3 grupos, “no tengo dolor ni malestar”, “tengo moderado dolor o malestar” y “tengo mucho dolor o malestar”. Sólo en el 1,4% de los pacientes en la visita basal refirieron no presentar dolor ni malestar, el 58% refirió presentar dolor moderado y el 40,6% refirió presentar “mucho dolor o malestar”, tras los 3 meses, el 41,2 % de los pacientes refería “no tengo dolor ni malestar”, mejoraron un 40,5% de pacientes dentro de los grupos de dolor y malestar moderado y severo. Se resume en las tablas 63 y 64.

Tabla 63. Cambios en EQ-5D-Dolor/Malestar.

Dolor/Malestar (Basal)	Dolor/Malestar (Mes 3)							
	No tengo dolor ni malestar		Tengo moderado dolor o malestar		Tengo mucho dolor o malestar		Total	
	N	% válido	N	% válido	N	% válido	N	% válido
No tengo dolor ni malestar	13	0,6	15	0,7	0	0,0	28	1,4
Tengo moderado dolor o malestar	515	25,2	600	29,4	69	3,4	1184	58,0
Tengo mucho dolor o malestar	313	15,3	412	20,2	105	5,1	830	40,6
Total	841	41,2	1027	50,3	174	8,5	2042	100,0
p-valor	<0,001							

Tabla 64. Cambios en EQ-5D-Dolor/Malestar (con/sin problemas)

Dolor/Malestar (basal)	Dolor/Malestar (Mes 3)					
	Sin problemas		Con problemas		Total	
	N	% válido	N	% válido	N	% válido
Sin problemas	13	0,6	15	0,7	28	1,4
Con problemas	828	40,5	1186	58,1	2014	98,6
Total	841	41,2	1201	58,8	2042	100,0
p-valor	<0,001					

El último ítem del cuestionario de calidad de vida EQ-5D es la valoración de los síntomas de Ansiedad/Depresión. Se dividieron los pacientes en tres grupos, “no estoy ansioso ni deprimido”, “estoy moderadamente ansioso o deprimido” y “estoy muy ansioso o deprimido”. Se obtuvieron los datos de 2042, el 51,2 % de los pacientes no refirieron síntomas, mientras que el 40,6 % refirieron “estar moderadamente ansioso o deprimido”, y el 8,2% refirieron “estoy muy ansioso o deprimido”, en la visita basal. La comparación de la visita basal y el mes 3, evidenció mejoría en el 28,5% y en el grupo de pacientes con problemas y se mantuvieron estables el 39,8%. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$). Los resultados en este ítem se resumen en las tablas 65 y 66.

Tabla 65. Cambios en EQ-5D-Ansiedad/Depresión

Ansiedad/ Depresión (Basal)	Ansiedad/Depresión (Mes 3)							
	No estoy ansioso ni deprimido		Estoy moderadamente ansioso o deprimido		Estoy muy ansioso o deprimido		Total	
	N	% válido	N	% válido	N	% válido	N	% válido
No estoy ansioso ni deprimido	464	22,7	165	8,1	19	0,9	648	31,7
Estoy moderadamente ansioso o deprimido	511	25,0	538	26,3	81	4,0	1130	55,3
Estoy muy ansioso o deprimido	71	3,5	126	6,2	67	3,3	264	12,9
Total	1046	51,2	829	40,6	167	8,2	2042	100,0
p-valor	<0,001							

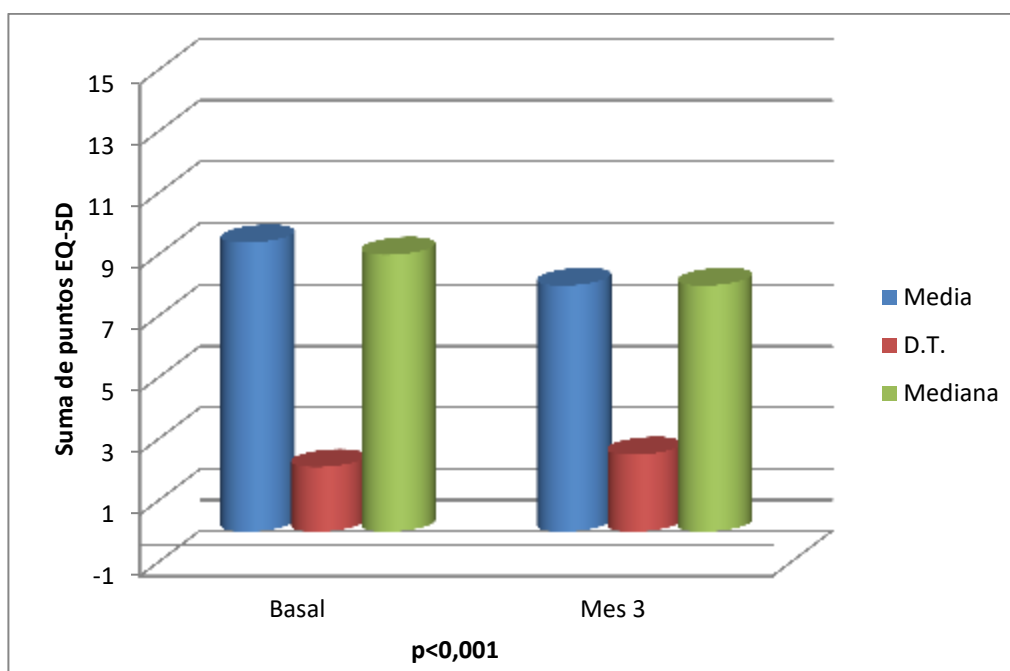
Tabla 66. Cambios en EQ-5D-Ansiedad/Depresión (con/sin problemas)

Ansiedad/ Depresión (basal)	Ansiedad/Depresión (Mes 3)					
	Sin problemas		Con problemas		Total	
	N	% válido	N	% válido	N	% válido
Sin problemas	464	22,7	184	9,0	648	31,7
Con problemas	582	28,5	812	39,8	1394	68,3
Total	1046	51,2	996	48,8	2042	100,0
p-valor	<0,001					

II. Diferencias en la Suma de puntos EQ-5D entre la visita basal y la visita del mes 3

Otra forma de medir la calidad de vida en estos pacientes fue la suma de puntos dentro de EQ-5D, el máximo fue de 15 puntos y el mínimo de 5 y, se obtuvieron datos de 2042 pacientes. En la visita basal la media fue de 9,4 (DT 2,1), la comparativa realizada con la visita del mes 3, con suma de puntos de 8 (DT 2,5), con una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$). Para valorar adecuadamente las diferencias se utilizó la medida Effect Size (ES) (tamaño del efecto), que supuso una magnitud grande de la mejoría ($ES=0,66$). Se resume en la gráfica 43.

Gráfico 42. Diferencias en la suma de puntos del EQ-5D entre la visita basal y el mes 3

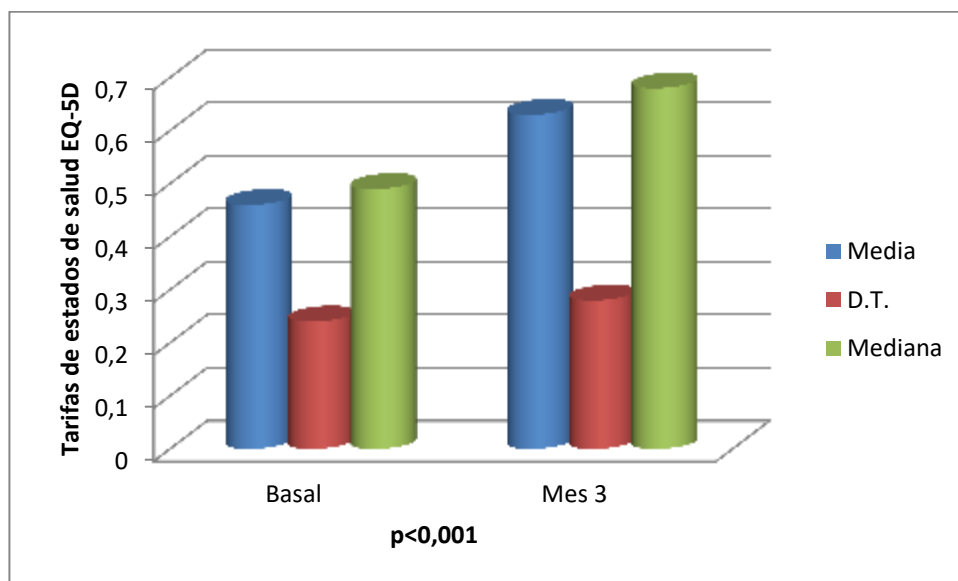


Effect size= $(|9,4-8|)/2,1=0,66$. Magnitud de la mejoría grande.

III. Diferencias en las Tarifas de estados de salud del EQ-5D entre la visita basal y la visita del mes 3

Este medidor de la calidad de vida del EQ-5D, es muy útil para estudiar la CVRS, en el que 0 es el valor de la muerte y 1 el valor de la salud perfecta. Se obtuvieron los datos de 2042 pacientes. En la visita basal el valor promedio fue de 0,46 (DT 0,24) respecto a la visita del mes 3 en la que el valor mejoró a 0,63 (DT 0,28), existiendo diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Se utilizó el ES, con un valor de 0,71, con una magnitud de mejoría grande. Es un término general que incluye los 5 ítems del EQ-5D. Nos permite comparar intervenciones en el tiempo, por ejemplo el uso de analgésicos y otros tratamientos. Se resume en el gráfico 43.

Gráfico 43. Diferencias en las tarifas de salud del EQ-5D entre la visita basal y el mes 3



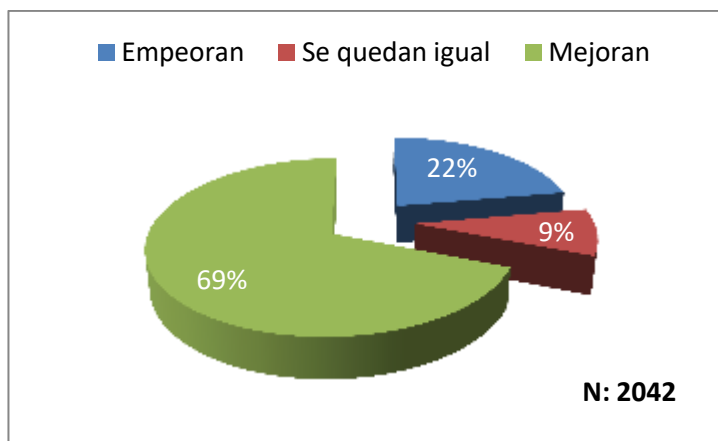
0: Muerte 1: Salud perfecta

$Effect\ size = (|0,46 - 0,63|) / 0,24 = 0,71$. Magnitud de la mejoría grande.

La evolución de las tarifas del EQ-5D, nos permite conocer la proporción de pacientes que empeoran, mejoran o se mantienen igual con respecto a la visita basal. Los datos se obtuvieron de 2042 pacientes. Los resultados generales fueron que el 22,2% (453 pacientes) empeoraron su calidad de vida, el 8,8% (179 pacientes) permanecieron

estables, y el 69% (1410 pacientes) mejoran su calidad de vida tras la intervención del estudio. Se resume en el gráfico 44.

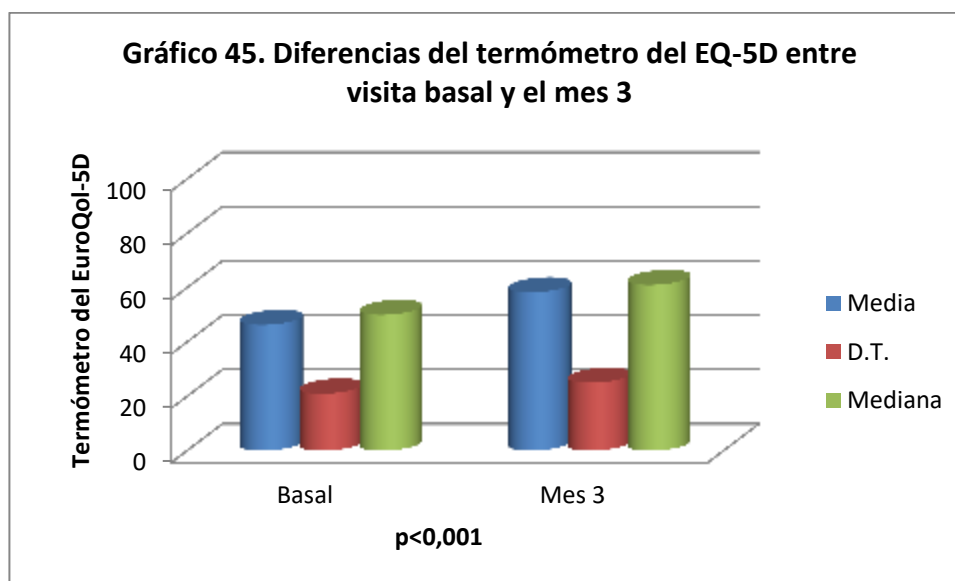
Gráfico 44. Evaluación de las tarifas de EQ-5D



IV. Diferencias del Termómetro del EuroQol-5D entre la visita basal y el mes 3

Se trata de una herramienta completada con el paciente que utiliza una escala visual analógica (EVA), referente al momento en el que el paciente lo completa, que va desde 0 “el peor estado de salud” a 100 “el mejor estado de salud”. Se obtuvieron los datos de 2042 pacientes. En la visita basal la media del termómetro fue de 46,3 (DT 21), y en la visita del mes 3 el valor mejoró a 58,3 (DT 25), la mejoría es estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Se resume en el gráfico 45. Se aplicó de nuevo el término de ES, con un valor de 0,57, siendo una magnitud de la mejoría moderada.

Gráfico 45. Diferencias del termómetro del EQ-5D entre la visita basal y el mes 3

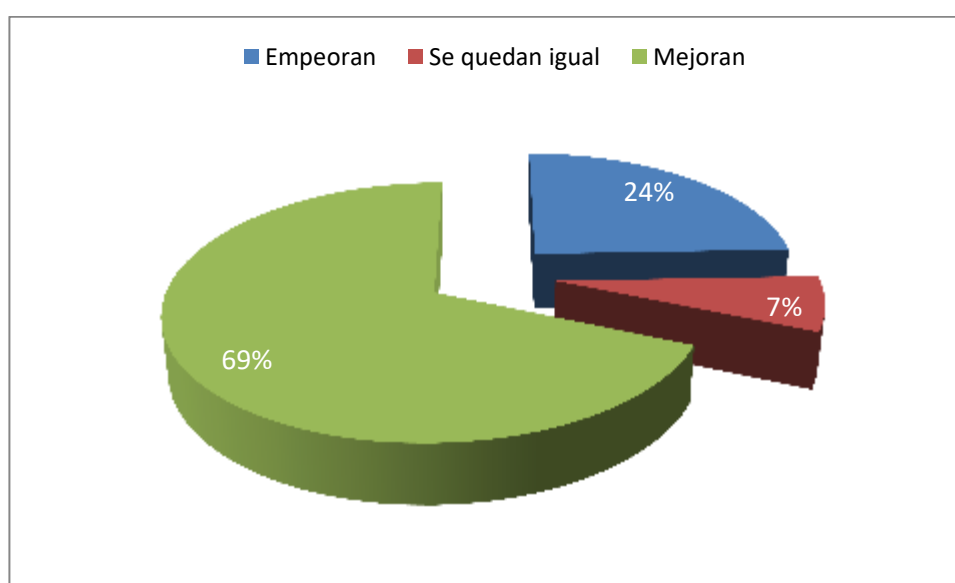


0: El peor estado de salud 100: El mejor estado de salud

$Effect\ size = (|46,3 - 58,3|) / 21 = 0,57$. Magnitud de la mejoría moderada.

Otra forma de medir es la evolución del termómetro del EQ-5D, que representa la proporción de pacientes que empeoran, mejoran o se mantienen igual con respecto a la visita basal. La media del cambio es de 11,9 (DT 24,4). Empeoran el 24,4% (498 pacientes) de los pacientes, permanecen estables el 7% (143 pacientes) y mejoran el 68,3% (1401 pacientes).

Gráfico 46. Evaluación del termómetro EQ-5D



6.3.2.2. Estudio de la evolución del dolor, el estado funcional, el sueño y la función intestinal de los pacientes oncológicos con dolor moderado-severo

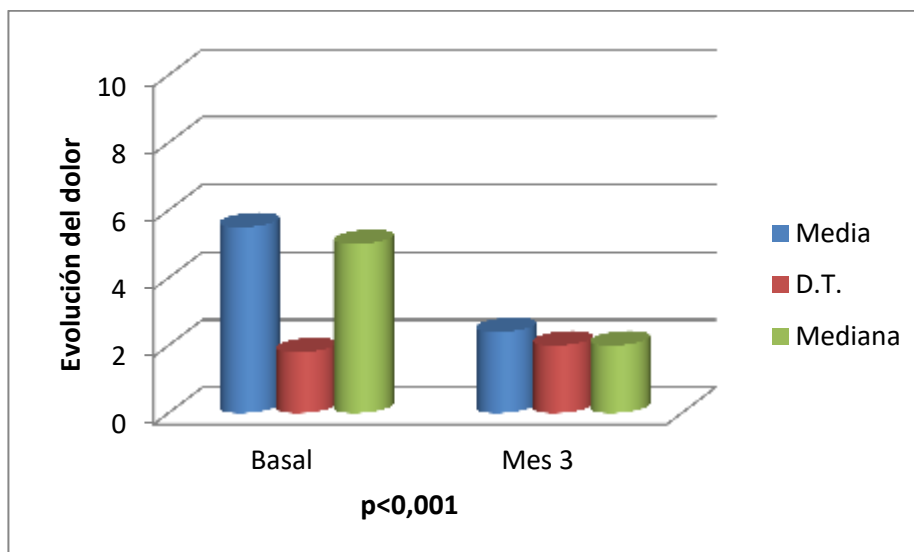
Es un objetivo secundario muy importante para conocer la situación de los pacientes oncológicos incluidos en el estudio, en relación a la evolución del dolor comparando los resultados de la pregunta 5 del cuestionario CBD (intensidad media del dolor 0-10), el cambio del estado funcional ECOG, predictor en los modelos multivariante de la evolución del control del dolor. Se valoró el estado del sueño medido en la pregunta 9 del CBD, “Hasta qué punto el dolor le ha afectado en los siguientes aspectos de la vida durante las últimas 24 horas”, el ítem F, es el que se refiere al sueño. Por último, se estudia la evolución a lo largo del estudio de la función intestinal (BFI).

I. Diferencias en la evolución del dolor entre la visita basal y el mes 3

Según protocolo este objetivo se evalúa con la pregunta 5 del cuestionario CBD (intensidad media del dolor 0-10, en las últimas 24 horas). Se obtuvieron los datos de 2039 pacientes. En la visita basal el dolor medio fue de 5,5 (DT 1,8), en la visita del mes 3 la media fue de 2,4 (DT 2), se evidencia diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Para conocer la magnitud de la diferencia, se utiliza la herramienta ES con un valor de 1,72, siendo una diferencia grande. Se resume en la gráfica 47.

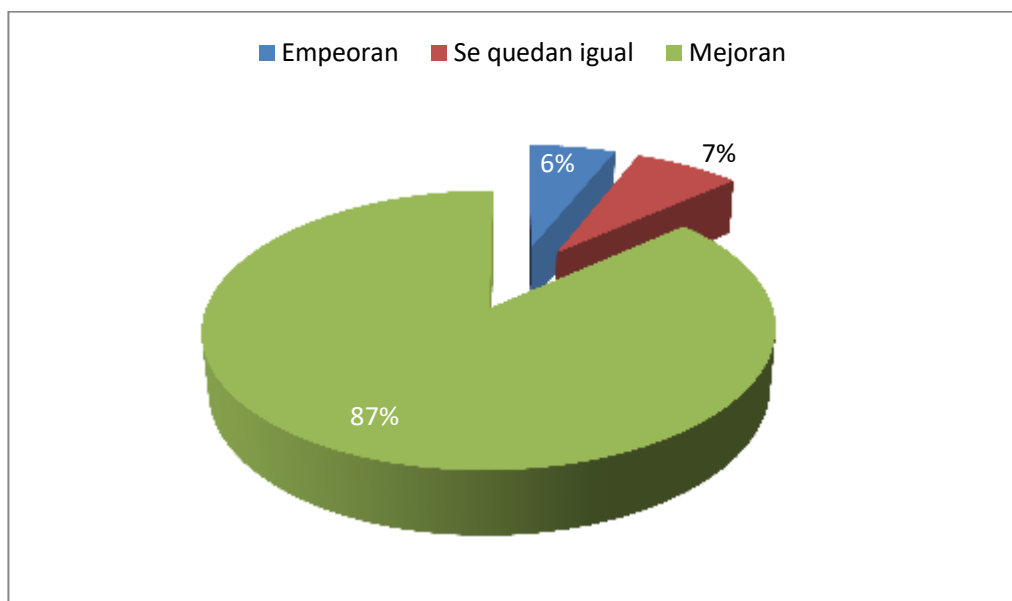
Se presenta, la proporción de pacientes que empeoran, mejoran o se mantienen igual con respecto a la visita basal. El 6% (123 pacientes) empeoran, el 86,6% (1765 pacientes) de los pacientes mejoraron, el 7,4% (151 pacientes) se mantienen igual.

Gráfico 47. Evolución del dolor entre la visita basal y del mes 3



Effect size= (|5,5-2,4|)/1,8=1,72. Magnitud de mejoría grande.

Gráfico 48. Evolución del dolor

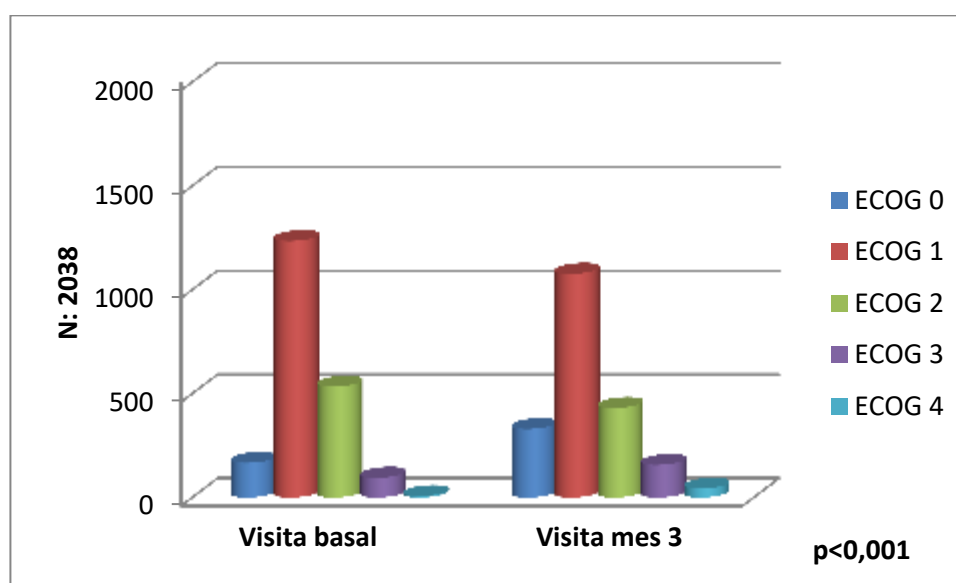


II. Evolución estado funcional

Se comparan los diferentes grupos en función del estado funcional ECOG desde el 0 al 4, comparando la visita basal y la visita en el mes 3. Se resume en el gráfico 49. Se obtuvieron los datos de 2038 pacientes. En la visita basal el mayor porcentaje de pacientes estaban dentro del grupo ECOG 1 el 60,6% (1235 pacientes), el 26,2% (534

pacientes) dentro del grupo ECOG 2, sólo el 8,2% presentaban ECOG 0 (167 pacientes), el grupo ECOG PS 4 sólo estaba representado por el 0,3% (7 pacientes). En la visita del mes 3 se evidencia mejoría del grupo ECOG PS 0, disminuyendo los porcentajes en ECOG PS 1, ECOG PS 2, aumentando ECOG PS 3 y 4. El porcentaje de pacientes con ECOG PS 0 16,2% (330 pacientes), el porcentaje de ECOG PS 3 aumenta a 7,7% (157 pacientes) y en ECOG PS 4 aumenta a 2,1% (43 pacientes). Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$). Se presenta, la proporción de pacientes que empeoran, mejoran o se mantienen igual con respecto a la visita basal. Empeoran el 20,1 % de los pacientes, permanecen estables el 57% y mejoran el 22,9%. La mejoría se produjo a expensas de reducir el grupo de ECOG PS 1 y 2, mejorando ECOG PS 0.

Gráfico 49. Diferencias en el estado general (ECOG PS) entre la visita basal y el mes 3

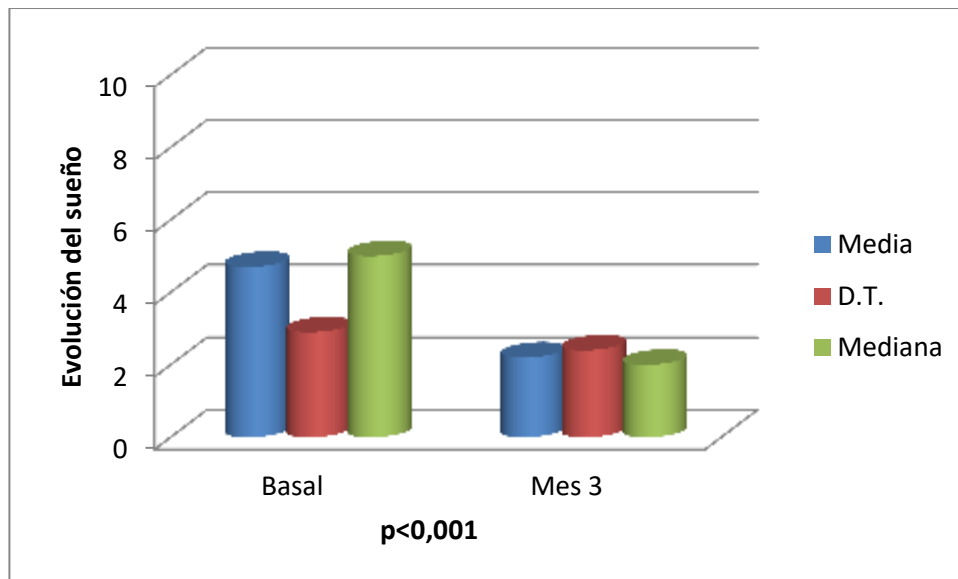


III. Evolución del sueño

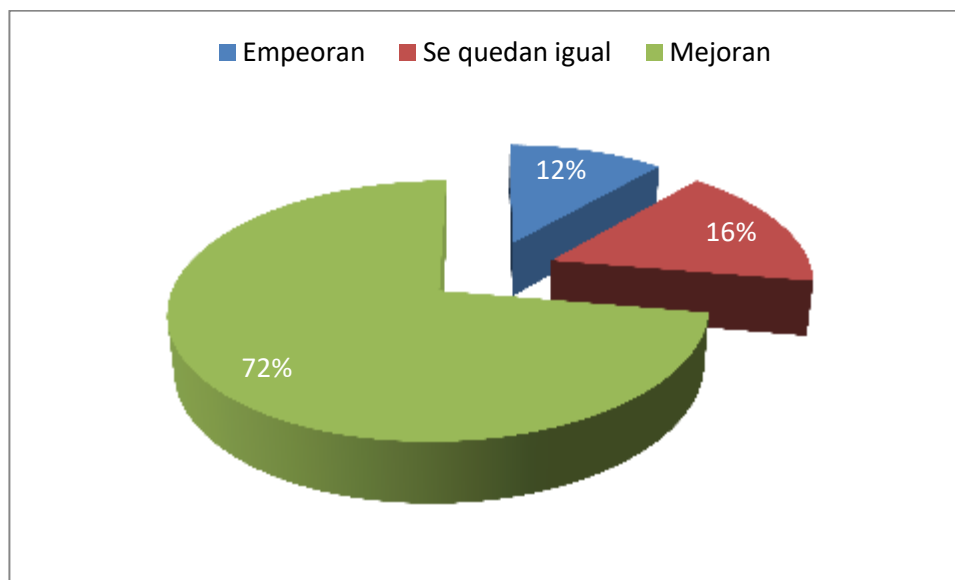
La evolución del sueño evaluada según el protocolo se mide en la pregunta 9 del CBD, en el apartado F, “Hasta qué punto el dolor le ha afectado en los siguientes aspectos de la vida durante las últimas 24 horas”. Se obtuvieron los datos de 2037 pacientes. Se resumen los datos en los gráficos 50 y 51. Se mide de 0, “no tengo ningún problema en el sueño” a 10, “interferencia máxima con el sueño”. En la visita basal la media de interferencia fue de 4,7 (DT 2,9), comparado con la interferencia en la visita del mes 3,

con valor de 2,2 (DT 2,4), se evidencia diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La magnitud de la diferencia, utilizando el ES es 0,86, considerándose una mejoría grande. Se presenta, la proporción de pacientes que empeoran, mejoran o se mantienen igual con respecto a la visita basal, en relación al ítem del sueño, el 11,4% (232 pacientes) empeoran, el 72,3% (1473 pacientes) mejoran y el 16,3% (332 pacientes) permanecen igual.

Gráfico 50. Diferencias en la evolución del sueño entre la visita basal y del mes 3



Effect size = $(|4,7 - 2,2|) / 2,9 = 0,86$. Magnitud de mejoría grande.

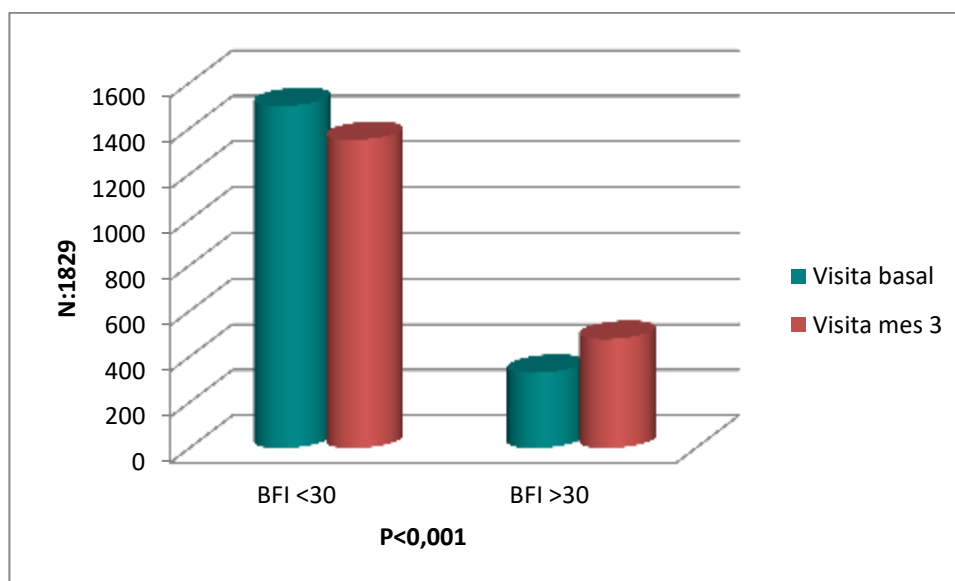
Gráfico 51. Evolución del sueño entre la vista basal y del mes 3

IV. Evolución de la función intestinal

La evolución de la función intestinal, se midió con el cuestionario BFI índice de función intestinal. Se aplicó en la visita basal y en la visita del mes 3, se obtuvieron los datos de 1829 pacientes en total. Los valores del cuestionario como mínimo 0 y como máximo 100. Se consideraban valores menores o iguales a 30 como valores no patológicos y mayores de 30 como patológicos. El 73,9% (1351 pacientes) presentaron en la visita basal cifras ≤ 30 , el 26,1% (478 pacientes) presentaron en la vista basal valores de $BFI > 30$. En la visita del mes 3 el 82% (1499 pacientes) presentaron cifras de $BFI \leq 30$, frente al 18% (330 pacientes) con cifras de $BFI > 30$. Se resumen en el gráfico 52.

Los datos obtenidos en la visita basal fueron de media 21,0 (DT 25,7), en la visita a los 3 meses el valor medio fue 15,9 (DT 20,4), se evidenció diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La magnitud de la diferencia medida por el ES es de 0,2 considerándose pequeña. Se presenta, la proporción de pacientes que empeoran, mejoran o se mantienen igual con respecto a la visita basal, empeoraron el 27,3% (499 pacientes), mejoraron el 42,9% (784 pacientes) y se mantuvieron estables el 29,9% (546 pacientes).

Gráfico 52. Diferencias en la función intestinal entre la visita basal y del mes 3



6.3.2.3. Identificar el impacto de los protocolos de soporte en la evolución del dolor de los pacientes oncológicos con dolor moderado-severo

El análisis de este objetivo se realiza identificando los protocolos de soporte relacionados con la analgesia, la antiemesis y el uso de laxantes (en visita basal), y cada uno de estos se analizará en función del cambio en la intensidad del dolor (pregunta 5 del CBD), definido como la diferencia entre mes 3 y basal.

1. Se ha calculado la diferencia entre mes 3 y basal (mes 3 - basal) de la intensidad media del dolor (pregunta 5 del CBD). La media fue de -3,1 (DT 2,3). Los datos de obtuvieron de 2039 pacientes.

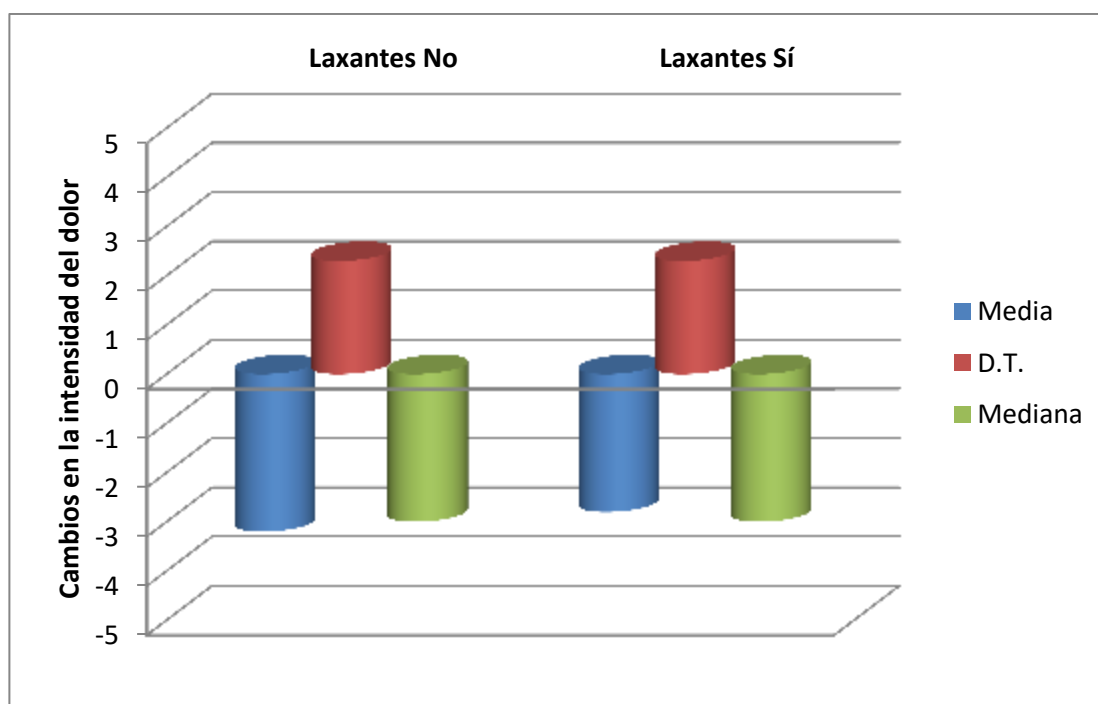
Tabla 67. Diferencia (mes 3-basal) en la intensidad media del dolor (pregunta 5 del CBD).

Cambio (mes 3 - basal)	Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Intensidad media del dolor (pregunta 5:BPI)	-3,1	2,3	-3,0	-10,0	4,0	-5,0	-2,0	2039

2. Se estudian las diferencias de este cambio en las poblaciones: Laxantes en basal (Si/No); Antiemesis (Si/No), Analgesia (Si/No). Gráfico 53.

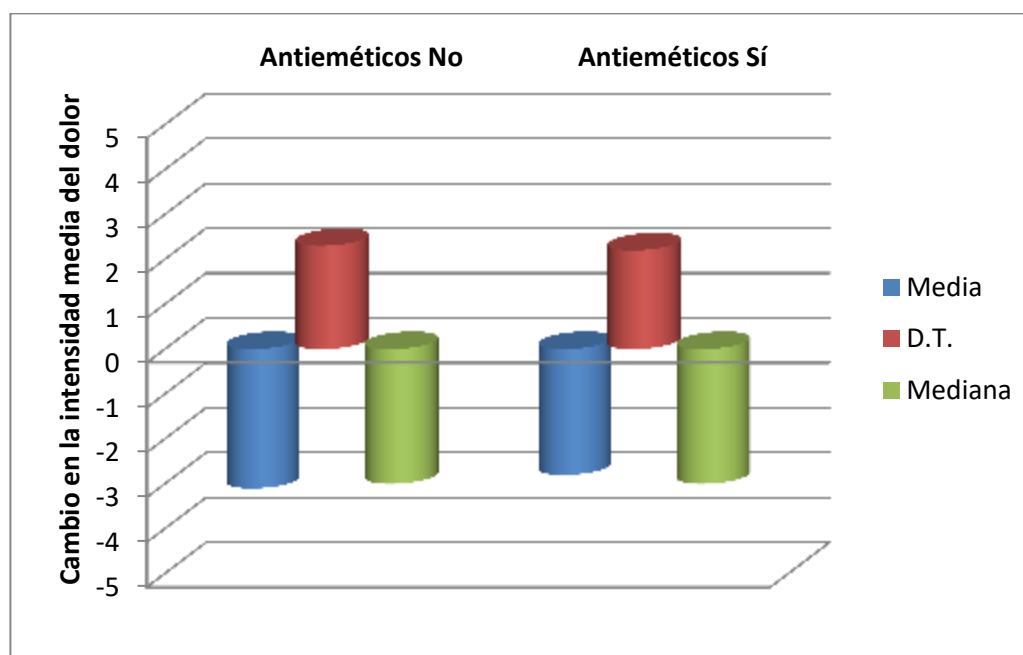
El cambio de intensidad del dolor entre la basal y el mes 3, en pacientes que no recibieron laxantes (1350 pacientes) fue de -3,2 (DT 2,3) y de -2,8 (DT 2,3) en aquellos pacientes que recibieron laxantes (689 pacientes). Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$).

Gráfico 53. Cambios en la intensidad del dolor en función del uso de laxantes



El cambio de intensidad del dolor entre la basal y el mes 3, en pacientes que no recibieron antieméticos (1523 pacientes) fue de -3,1 (DT 2,3) y de -2,8 (DT 2,2) en aquellos que recibieron antieméticos (516 pacientes), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,004$) entre la basal y el mes 3.

Gráfico 54. Cambios en la intensidad del dolor en función del uso de antieméticos



El cambio de intensidad del dolor entre la basal y el mes 3, en los pacientes que no recibieron analgesia (19 pacientes), con una mejoría de -2,4 (DT 3,1) y los que recibieron analgesia (2020 pacientes), mejoría de -3,1 (DT 2,3). No existen diferencias significativas ($p=0,226$), probablemente en relación con el escaso número de pacientes que no recibieron analgesia.

Tabla 68. Cambios en la intensidad del dolor en función del uso de analgesia.

		Media	D.T.	Mediana	Mínimo	Máximo	Q1	Q3	N
Recibe y/o prescribe analgesia	No	-2,4	3,1	-2,0	-8,0	3,0	-5,0	0,0	19
	Si	-3,1	2,3	-3,0	-10,0	4,0	-5,0	-2,0	2020
p-valor		0,226							

6.3.2.4. Comparar la calidad de vida valorada por el paciente y por el investigador

En el estudio, planteamos la posibilidad de estudiar la relación entre la evaluación de la calidad de vida evaluada por el investigador y la evaluada por el paciente, en la visita basal, se realizaron comparaciones entre ambas variables y se proporcionó un coeficiente de correlación. Se obtuvieron los datos en la visita basal de 2640 pacientes, la calidad de vida se evaluaba tanto por parte del paciente como del investigador en una escala del 0, “peor calidad de vida” al 10, “mejor calidad de vida”. El investigador evaluó la calidad de vida del paciente de media con 5,1 (DT 1,8) y el paciente en 4,6 (DT 2,1), se resume en el gráfico 55. El coeficiente de correlación calculado fue de 0,772 en la visita basal, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

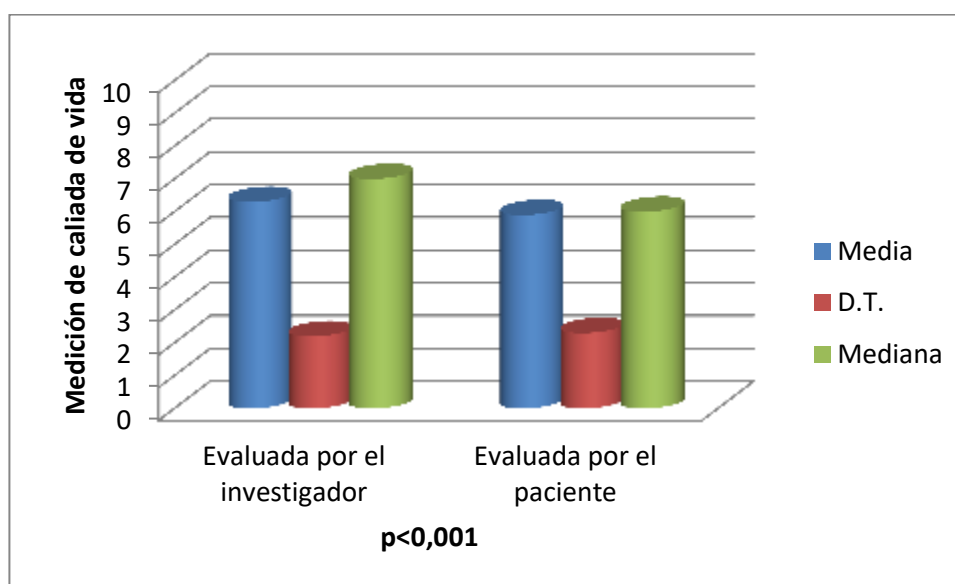
Gráfico 55. Evaluación de la calidad de vida medida por el investigador y el paciente-visita basal



Se estudió la relación entre la evaluación de la calidad de vida evaluada por el investigador y la evaluada por el paciente, en la visita mes 3, se realizaron comparaciones entre ambas variables y además se proporcionó el coeficiente de correlación. Se obtuvieron datos en la visita del mes 3 de 2039 pacientes, la calidad de vida se evaluaba tanto por parte del

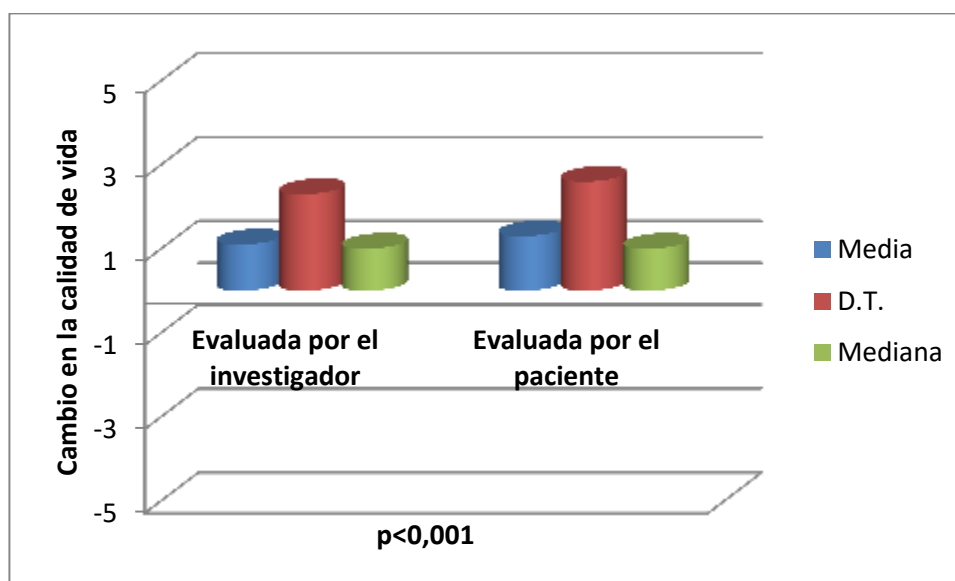
paciente como del investigador en una escala del 0, “peor calidad de vida” al 10, “mejor calidad de vida”. El investigador evaluó la calidad de vida del paciente de media con 6,3 (DT 2,2) y el paciente en 5,9 (DT 2,3), se resume en el gráfico 56. El coeficiente de correlación calculado fue de 0,871 en la visita basal, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Gráfico 56. Evaluación de la calidad de vida medida por el investigador y el paciente-visita mes 3



Se calculó la evolución de la calidad de vida evaluada por el investigador, definida como la diferencia entre mes 3 y basal (mes 3 - basal) y la calidad de vida evaluada por el paciente, definida como la diferencia entre mes 3 y basal (mes 3 - basal) y se ha estudiado la posible relación entre ambas. Los datos se obtuvieron de 2039 pacientes. La diferencia valorada por el investigador fue de 1,1 (DT 2,3) y la diferencia valorada por el paciente fue 1,3 (DT 2,6), con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$), se resume en el gráfico 57. Se estableció el coeficiente de correlación 0,813, con diferencias estadísticamente significativa ($p < 0,001$)

Gráfico 57. Cambio en la calidad de vida evaluada por el investigador y por el paciente entre la visita basal y la del mes 3



7. Discusión

Según la *"International Association of the Study of Pain"* el dolor se define como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño real o potencial del tejido, o se describe en términos de dicho daño". Tal y como lo conocemos, el dolor es una sensación desagradable de que algo nos hace daño. Se trata de un sentimiento subjetivo que todos aprendemos a través de nuestras propias experiencias cuando aún somos muy pequeños. Y en el caso de los pacientes oncológicos, donde el origen del dolor puede ser muy variable, nos queda mucho por estudiar en cuanto a su manejo y alivio. El tratamiento analgésico forma parte del tratamiento integral del paciente con cáncer, es fundamental conocer cómo impactan dichos tratamientos en la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento del dolor por parte de los especialistas de Oncología sigue siendo un reto, ya que a pesar de los nuevos avances en los tratamientos, no disponemos de protocolos o algoritmos estandarizados que nos sirvan de guía para su manejo y control, como existen en otras especialidades y en otras patologías.

Es por ello que son necesarios estudios multicéntricos para aumentar la inclusión de pacientes y poder sacar conclusiones más fiables. Con este estudio hemos querido demostrar los distintos factores que pueden ayudar a los especialistas en Oncología a evaluar y tratar el dolor en los pacientes con cáncer. El uso de escalas de dolor y medidas estandarizadas de calidad de vida han demostrado ser herramientas muy válidas a la hora de evaluar el dolor inicial y la eficacia de los tratamientos analgésicos, así como su impacto en distintos aspectos vitales para los pacientes con cáncer. Gracias al gran tamaño muestral de este trabajo y a la recogida de numerosas variables en un periodo de tiempo determinado, hemos podido estudiar y analizar de forma exhaustiva en los cuatro tipos de tumores más frecuentes en nuestra serie, los factores que influyen en la calidad de vida de los pacientes oncológicos con dolor moderado-severo. Dado el importante tamaño muestral también se discutirán algunos de los resultados obtenidos, comparándolos con la bibliografía existente.

Siguiendo este orden se procede a la discusión de los resultados.

La población obtenida, fue reclutada en diferentes servicios de Oncología Médica, Radioterápica y en Unidades del Dolor, por lo que la validez externa es alta, los resultados se obtuvieron de una muestra heterogénea y multicéntrica. La inclusión se llevó a cabo de forma consecutiva, no seleccionada por parte del investigador, aunque si bien es cierto, que al tratarse de un estudio observacional, no existió método de enmascaramiento. Existe cierto sesgo de inclusión, ya que los pacientes más motivados fueron aquellos que quisieron participar en el estudio, así como los investigadores más implicados en el tratamiento del dolor y el manejo multidisciplinar del mismo. No hubo datos de fallos de “screening” durante el reclutamiento, lo que compromete la calidad del estudio, en relación con posible sesgo de selección.

Se incluyeron un total de 2736 pacientes de los cuales el 96,6% fueron evaluados. Un total de 93 pacientes no fueron evaluados tras el análisis de los datos en la visita basal, ya que, 3 pacientes incumplían al menos un criterio de selección o no completaron los datos de la visita basal y en 26 pacientes no se dispuso de los datos en la visita basal. El resto incumplían el criterio de inclusión de EVA \geq 4, en al menos una de las mediciones (intensidad máxima, mínima, media, actual) de la escala CBD de la visita basal o no se pudo comprobar dicho criterio por no disponer del dato. El tamaño muestral calculado inicialmente fue de 3000 pacientes, pero a pesar de ampliarse el periodo de reclutamiento, no se llegó a alcanzar la cifra deseada. Por otro lado, al no restringir el tipo de tumor por criterios de inclusión, existe una amplia representación, pero la mayoría, salvo los cuatro más frecuentes (cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama y cáncer de colon) están representados por un pequeño número de individuos, lo que limita los análisis. Por este motivo se tomaron para el análisis pronóstico, exclusivamente, los datos de los cuatro tumores más frecuentes de la muestra para analizar el objetivo principal, ya que el poder estadístico se podría comprometer. Esto limita la validez interna, ya que se tomó esa decisión *a posteriori*, ante la amplia dispersión. Sin embargo para el análisis del resto de objetivos se tomaron los datos de la muestra completa. Lo que confiere una gran validez externa a los mismos.

Los datos descriptivos obtenidos de la muestra presentan una validez interna muy alta, ya que los cuestionarios utilizados estaban homogeneizados y fueron completados por el

investigador y el paciente. Los datos epidemiológicos fueron extraídos de la historia clínica del paciente. Se incluyeron pacientes oncológicos sin restricción por tipo de tumor o situación de la enfermedad o tratamiento lo que permite una generalización posterior de los resultados. Los datos obtenidos relacionados con la calidad de vida, el impacto del dolor y los tratamientos administrados se obtuvieron a través de métodos específicos validados para el paciente oncológico con dolor, como el CBD, y el Sistema de Clasificación del dolor oncológico de Edmonton y cuestionarios no específicos generales, como el EQ-5D. El uso de las distintas herramientas aporta datos en múltiples aspectos del paciente, con una importante validez interna (**Calvert et al, 2004**). El porcentaje de pérdida de datos a lo largo del estudio, es bajo ya que el 80,5% completó el estudio. En el 19,5% (488 pacientes) restante no se finalizó el seguimiento, siendo la causa más frecuente la pérdida de seguimiento en 377 pacientes (77,3%), el segundo motivo fue la retirada de consentimiento en 74 pacientes (15,2%), y el alta médica fue la causa de no seguimiento en 34 pacientes (7%). Sólo se confirmó el fallecimiento en 2 pacientes. No se dispusieron de datos en 140 pacientes (5,3%). Las causas fueron tan diversas por las heterogeneidad de los pacientes, ya que hubo pacientes tratados en Unidades del Dolor, que una vez controlado el dolor fueron dados de alta.

La causa del dolor más frecuente son las metástasis, en un 52,7% (las más frecuentes son las óseas y las ganglionares) y la segunda causa es el tumor con un 38,1%. Destacar que el 15,1% presentan dolor moderado-severo en relación con el tratamiento antineoplásico (tanto el tratamiento sistémico como la irradiación, o cirugías previas), desconocemos si son secuelas de tratamientos recibidos previamente, ya que no se preguntó específicamente por ello. El dolor secundario a metástasis óseas suele ser recurrente y debilitante, hasta en un 75% de los pacientes no se obtiene un control adecuado, y entre un 17-70% definen el dolor como severo (**Mitera et al, 2010**). En pacientes con cáncer de pulmón, la presencia de metástasis óseas y eventos óseos relacionados, reduce la calidad de vida, ya que es necesario en la mayoría de los casos tratamientos analgésicos potentes, el uso de bifosfonatos y/o irradiación paliativa. El uso de bifosfonatos reduce el número de eventos óseos en cáncer de mama y cáncer de pulmón y mejora la calidad de vida sin olvidar los efectos secundarios asociados, como la insuficiencia renal, osteonecrosis

mandibular (**Brodowick et al, 2012**). El 10,2% de los pacientes presentó dolor moderado o severo, no relacionado con el cáncer y sus tratamientos. En un estudio español publicado recientemente, con más de 300 pacientes oncológicos, el 20% presentaba dolor óseo o articular, el 25,4% dolor visceral, el 10% dolor por afectación nerviosa y el 6% dolor relacionado con los tratamientos (en este estudio había un porcentaje elevado de pacientes ambulatorios en seguimiento, no en tratamiento activo), el dato más llamativo es que un 20% presentan dolor no relacionado con el cáncer y sus tratamientos, un porcentaje superior al observado nuestro estudio (**Porta-Sales et al, 2015**). Se realizó recientemente un estudio descriptivo en 900 pacientes en tratamiento con quimioterapia, buscando las diferencias demográficas, las características de los síntomas y la calidad de vida de este tipo de pacientes. El 72% refirieron dolor, de los cuales el 21,5% refirieron dolor no relacionado con el cáncer, el 37% refirieron dolor relacionado con el cáncer y el 41,5% dolor de ambos orígenes. Los pacientes con dolor no relacionado con el cáncer fueron más ancianos y con mayor porcentaje de comorbilidades como dolor de espalda, hipertensión arterial, osteoartritis y depresión. Los pacientes con dolor de ambos tipos fueron más jóvenes, mujeres, con comorbilidades asociadas y con peor calidad de vida, en relación con el sueño, ansiedad y depresión, fatiga y pérdida de energía y atención. Este estudio no hace referencia a los tratamientos que recibieron los pacientes, y la mayor parte de ellos presentaban dolor moderado-severo, pero a diferencia del nuestro sí recogieron las comorbilidades de los pacientes, como diabetes, artrosis o artritis (**Posternak et al, 2016**). Profundizando en este punto, en un estudio nacional, realizado a población no oncológica con dolor moderado severo, se recogieron datos de 907 pacientes, datos epidemiológicos, demográficos, como ámbito rural o urbano, actividad laboral, nivel de estudios, entorno familiar, hábitos tóxicos (tabaco, alcohol y drogas), nivel de actividad física, índice de masa corporal y calidad del sueño. El 29% de la población estudiada era obesa. Las mujeres presentaron mayor intensidad del dolor y peor calidad de sueño, con impacto en la calidad de vida. Los resultados relacionados con nivel de estudios demostraron una relación lineal, con mejor calidad de vida y mayor nivel de estudios. Los factores predictivos de mejor calidad de vida general y psicológica fueron el sexo masculino, no presencia de sobrepeso, juventud y menor intensidad del dolor (**Casals et al, 2004**).

La presencia de metástasis pulmonares aparece en el 24,6% de la muestra, y en el análisis multivariante de las variables asociadas a la calidad de vida en el grupo de los cuatro tumores más frecuentes, es estadísticamente significativa su presencia en pacientes con cáncer de mama y cáncer de colon. En el grupo de pacientes con cáncer de cabeza y cuello el porcentaje pacientes con metástasis es mucho menor. En nuestro trabajo, no se exploró la presencia de síntomas como la disnea o falta de aire que impactan en la calidad de vida (**Uronis et al, 2012**) (**Teunissen et al, 2007**) (**Cheung et al, 2009**). Probablemente el uso de cuestionarios específicos para pacientes con cáncer avanzado en el que se pregunta de forma específica por este síntoma podría aclarar mejor el impacto en la calidad de vida. Su presencia también podría estar en relación con pacientes con peor estado general (ECOG PS) por enfermedad más avanzada y sintomática, que se relaciona con peor calidad de vida como exponemos más adelante (**Pickard et al 2007**) (**Chouaid et al, 2013**) (**Färkkilä et al, 2014**). No encontramos relación entre el dolor moderado severo y la presencia de metástasis pulmonares, si su impacto en la calidad de vida como se expone previamente.

El grupo de pacientes que presentaban afectación hepática en nuestro estudio alcanzó el 28,5% (no se midió el grado de insuficiencia hepática), pero en ese grupo, se podría ver afectada la eficacia de los tratamientos. Se ha estudiado esta posible interferencia con la eficacia de los tratamientos analgésicos, sobre todo con el uso de opioides. El deterioro de la función hepática puede ser directo por el tumor primario hepático o por afectación metastásica o indirecto por infiltración u obstrucción del hilio hepático con afectación vascular o biliar. El deterioro produce un cambio en la disponibilidad del fármaco, disminuye el aclaramiento del mismo si su metabolismo es hepático y se acumula. Produciendo pérdida de eficacia, pérdida de tolerancia a los efectos adversos y desarrollo de efectos adversos, que en ocasiones pueden ser de difícil manejo, como náuseas o vómitos y la depresión respiratoria. Se deben evitar en insuficiencia hepática moderada severa; tramadol, codeína, metadona y oxicodona (**Hanna et al, 2011**).

Al tratarse de un estudio con un gran tamaño muestral, en el que se recogen numerosos datos dentro de las escalas pronósticas y cuestionarios. Se han encontrado

datos muy interesantes, que aunque no son el objetivo del estudio, como por ejemplo la incidencia de abuso de sustancias (alcohol y drogas), en este estudio lo vemos de forma indirecta con la escala pronóstica de Edmonton. No hay datos por separado de alcoholismo u otras adicciones en pacientes oncológicos, es un punto a discutir ya que la población estudiada tenía un alto porcentaje de cáncer de cabeza y cuello y cáncer de pulmón, ya que dentro de la etiología de estos tumores el consumo de estas sustancias, así como el tabaco, está demostrado (**Dev et al, 2011**). Desde los años 80 se puso de manifiesto en un estudio americano la importancia de conocer la prevalencia y la detección del alcoholismo en los pacientes ingresados. Se detectaron a través del cuestionario CAGE (**Poulin et al, 1997**), hasta un 30% en el departamento de Psiquiatría a un 12,5 % en el departamento de Ginecología-Obstetricia. Puso de manifiesto la necesidad de la educación médica para su sospecha y diagnóstico (**Moore et al, 1989**) (**O'Connors et al, 1998**). Los datos de incidencia de alcoholismo en nuestro medio no se conocen. Los resultados de nuestro estudio fueron de un 9,5% de la población total en relación al consumo de sustancias de abuso, no se recogieron datos de abuso de alcohol exclusivamente. En un estudio nacional de valoración de dolor en pacientes no oncológicos el porcentaje de consumo de alcohol fue del 18,1%, sin especificar la cantidad consumida (**Casals et al, 2004**). Datos más recientes, según la encuesta EDADES (**MSSSI, Informe 2013**) realizada en el 2011-2012, la droga más consumida por los españoles en los últimos doce meses fue el alcohol, con un 76,6%, el 40,2% refirieron consumo de tabaco, el 11,4% sedantes, el 9,6% refirieron consumo de cannabis, el 2,3% consumo de cocaína y menos del 1% otras drogas. Existe una diferencia porcentual en el consumo de alcohol por sexo, el 83,2% de los hombres y el 66,9% de las mujeres. En relación al consumo diario de alcohol, es referido por el 15,3% de los hombres españoles, frente al 4,7% de las mujeres. Se consideran bebedores de riesgo aquellos hombres que consumen más de 30 cc de alcohol al día y aquellas mujeres que consumen más de 20 cc de alcohol al día, siendo un 12,2% de hombres y un 4,9% de mujeres los que están en riesgo. Las cifras de consumo de alcohol al día consideradas de alto riesgo en varones son más de 50 cc de alcohol al día, presente en el 5%, en mujeres el consumo de 30 cc al día de alcohol es de alto riesgo y se evidencia en el 2,3% de las mismas. Se han asociado con significación estadística en el análisis bivalente el mayor consumo de alcohol con nivel bajo de estudios e ingresos, trabajar en el sector primario (construcción y

hostelería). Estos datos no se han recogido en nuestro estudio y podrían impactar en el control del dolor y la necesidad de mayores dosis de analgésicos o problemas psiquiátricos asociados. Tras la valoración de estos datos, el conocimiento más exhaustivo del consumo de alcohol en pacientes oncológicos podría tener un impacto en el manejo del dolor y su eficacia, por lo que sería importante concienciar al personal sanitario para explorar ese punto.

En el 27% de los pacientes en tratamiento con quimioterapia, la intención del tratamiento era curativa, el 42% de los pacientes que recibieron radioterapia fue con intención curativa, en los que el dolor puede estar relacionado con los efectos secundarios del tratamiento. Ese grupo de pacientes está formado fundamentalmente por pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Estos pacientes presentan peculiaridades descritas en una revisión sistemática, que evidencia en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, dolor secundario al cáncer antes del inicio del tratamiento en la mitad de los pacientes, con un aumento del mismo durante el tratamiento hasta en el 81% y con persistencia del mismo posteriormente, el 70% al finalizar la terapia, el 36% a los seis meses de finalizar el tratamiento y se mantuvo más allá de los seis meses en un tercio de los pacientes, siendo más severo que al principio (**Epstein et al, 2010**). Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello presentan una importante toxicidad aguda en relación con los tratamientos, entre las que se encuentra el dolor moderado-severo en relación secuelas de la cirugía, con mucositis relacionada con la radioterapia, neurotoxicidad de los fármacos (**Trotti et al, 2003**) (**Epstein et al, 2012**). También aparecen secuelas tardías que impactan significativamente en la calidad de vida, como las secuelas orales, nutricionales y físicas. Esta situación debe ser tenida en cuenta por parte del personal sanitario para establecer medidas preventivas y terapéuticas (**Murphy, 2009**). El manejo rutinario de instrumentos para medir la de calidad de vida en pacientes con cáncer de cabeza y cuello debería generalizarse en la práctica clínica para mejorar la evaluación, prevención y el tratamiento de estos pacientes tan complejos (**Ojo et al, 2012**). En nuestro estudio no se recogieron datos de efectos secundarios de los tratamientos oncológicos administrados, que podrían afectar también a la calidad de vida, en todos los grupos de pacientes, pero sobre todo en este grupo de pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Cada grupo de tumores presenta

peculiaridades que pueden influir en la calidad de vida, no relacionadas con el dolor exclusivamente, que no han sido exploradas en nuestro estudio, como por ejemplo el impacto de la deformidad facial o los problemas de comunicación experimentados por los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. De forma específica en estos pacientes se han estudiado el uso de cuestionarios de calidad de vida autocompletados por los pacientes, que incluyen dominios para la apariencia. Se evidencia que un punto tan específico de este tipo de tumor, requiere el uso de cuestionarios específicos (**Djan et al, 2013**).

La elección de diferentes cuestionarios de CVRS específicos o generales tiene, los pros y contras, para poder, sobre todo hacer cálculos económicos. Se han realizado estudios en patologías no tumorales estudiando la diferencia entre los dos tipos de cuestionarios específicos y generales, en pacientes asmáticos, las diferencias en los resultados económicos podían encontrarse en relación a los parámetros clínicos (**Ritva et al, 2000**). En pacientes con cáncer de pulmón se han comparado cuestionarios de calidad de vida puros y de utilidad EQ-5D, mostrando correlación entre ambos, sobre todo en relación al deterioro de la misma en pacientes con metástasis y su utilidad en el estudio de coste-eficacia para los tratamientos para esta patología (**Trippoli et al, 2001**). En pacientes con cáncer de cabeza y cuello se realizó una revisión de las herramientas disponibles para medir la calidad de vida, concluyendo que era fundamental utilizar aquellas que aporten datos clínicos significativos que permitan unir la investigación y la práctica clínica habitual, y que sean sencillas y fácilmente aplicables, buscando el apoyo de las nuevas tecnologías (**Sayed et al, 2009**). Ya que es fundamental para poder realizar estudios económicos de calidad ante la gran heterogeneidad de datos en relación a la calidad de vida y las nuevas técnicas de irradiación con la IMRT (**Scott-Brown et al, 2010**) y plantear estudios comparativos que establezcan si la mejoría de calidad de vida es significativa (**Tribius et al, 2011**).

Las diferentes medidas de calidad de vida de los pacientes y los *Patient Reported Outcomes* (PROs) se han utilizado durante muchos años para estudiar el impacto de la enfermedad y sus tratamiento en la investigación clínica (**Osoba, 2011**). La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) nos permite conocer mejor las implicaciones físicas, mentales y emocionales en los pacientes oncológicos en relación con la propia enfermedad y los tratamientos (cirugía, quimioterapia y/o radioterapia). El método elegido para medir la CVRS en un

estudio es de suma importancia. El método que se utilizó en nuestro trabajo fue genérico, lo que nos permitiría comparar con individuos sanos o con otras enfermedades, proporcionando información de la carga de la enfermedad en la sociedad. Estas herramientas pueden ayudar al clínico, no sólo en situaciones experimentales sino también en la práctica clínica diaria, buscando el equilibrio entre los beneficios clínicos y psicológicos y el impacto negativo de los mismos en la vida diaria (**Ferreira et al, 2008**). Para poder estimar la carga sintomática y su influencia en la supervivencia, se trata de medidas del estado de salud. También la medida de la CVRS se puede realizar a través de medidas de utilidad, nos permiten conocer el posible impacto económico que tienen esas intervenciones, a través de años ganados ajustados por calidad de vida (AVAC) o *Quality-adjusted life year (QALY)*, que se definen como “un año en perfecto estado de salud” o *Quality adjusted Time Without Symptoms and Toxicity (Q-TWIST)*. Es la medida que puede evaluar los beneficios conseguidos con las intervenciones en la salud, como nuevas tecnologías o tratamientos, en términos de calidad y cantidad de vida de forma combinada con el coste del tratamiento, para hacer una evaluación económica de la salud (**Billingham et al, 2002**) (**Velikova et al, 1999**). Nuestro estudio está realizado en pacientes con enfermedad avanzada en un elevado porcentaje, lo que hace importante conocer la calidad de vida relacionada con la salud además de la eficacia del tratamiento. Los resultados de los estudios que miden la calidad de vida relacionada con la salud se pueden utilizar como en nuestro estudio en la búsqueda de factores pronósticos, para identificar en qué pacientes se puede producir el éxito del tratamiento, obteniendo una información muy valiosa para guiar el manejo clínico y el tratamiento. En nuestro estudio, aquellos pacientes con mayores resultados en la EVA tenían mayores probabilidades de mejoría. El uso de instrumentos específicos de patología, aunque se centra en aspectos particulares, como por ejemplo el *European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30* (**Aaronson et al, 1993**) (**Ferreira et al, 2008**), y puede ser más relevante para el paciente, en el caso del estudio del dolor puede perder poder de detección de otros aspectos importantes. En nuestro trabajo también es importante el uso de una herramienta como EQ-5D que tiene validez lingüística.

El uso de estas medidas fuera del ámbito de la investigación clínica para monitorizar los cambios en el estado de salud, es más reciente. Pero han demostrado proporcionar una información muy relevante en este contexto (**Devlin et al, 2010**) (**Dawson et al, 2010**). El objetivo del presente estudio fue el de seguir una gran cohorte de pacientes con cáncer durante un periodo de 3 meses para investigar la evolución de su calidad de vida y la percepción subjetiva de dolor, así como, explorar los factores asociados con el cambio en la calidad de vida. Se trata de una cohorte que incluyó un amplio rango de pacientes oncológicos, los datos en relación a los cambios en la calidad de vida en relación con el dolor sólo se obtuvieron de los cuatro tipos de tumores más frecuentes en la muestra, para hacer las comparaciones más factibles. Los resultados obtenidos muestran una tendencia a la mejoría en la calidad de vida y en el dolor en todos los grupos de pacientes estudiados en profundidad.

En respuesta a la pregunta 8 del CBD, realizada en la visita basal, se evidenció una mejoría del 37,3% (DT 25,9), los datos se obtuvieron de 2643 pacientes, la aparición de mejoría previa a la intervención oncológica, probablemente esté en relación con la sensación subjetiva del paciente de que va a existir una mejoría, es decir “efecto placebo anticipatorio” ya que no se ha realizado la intervención terapéutica propuesta en el estudio. Este efecto también aparece en un estudio americano, en el que un porcentaje importante de pacientes hasta el 75% de los pacientes refirieron mejoría del dolor, incluso sin tratamiento analgésico (en el 59% de los pacientes con dolor moderado-severo) (**Portenoy et al, 1992**). Otra explicación posible es la infraestimación del dolor por parte del paciente en relación con el problema de base que es la enfermedad oncológica (**Cleeland, 1984**). No podemos descartar que los pacientes tomaran más analgesia no prescrita por el médico. En el estudio de Cleeland no existió relación entre el porcentaje de mejoría y la severidad del dolor comunicado. En nuestro estudio hay mayor mejoría si la intensidad o la interferencia son mayores. También habla del porcentaje de mejoría en 667 pacientes oncológicos, la mayoría con cáncer de mama y de próstata. Se estudió la mejoría tras la analgesia, medida del 0-100%, el 47% de los pacientes refirió una mejoría mayor del 70%, y el 13% una mejoría menor del 30% (**Daut et al, 1982**).

El grado de interferencia del dolor en 7 aspectos importantes en la vida de los pacientes reflejados en el cuestionario CBD, nos permite conocer el impacto de las intervenciones

terapéuticas, desde un punto de vista más amplio que exclusivamente la intensidad. Los aspectos más afectados fueron, en la “capacidad de diversión”, las “actividades en general” y el “trabajo normal (fuera o dentro de casa)”. Esta interferencia alcanza cifras significativas entre 6,3 a 6,0 (0-10). En un estudio similar realizado en población ambulatoria, se estudiaron un total de 91 pacientes con cáncer de pulmón y cáncer de colon en tratamiento oncológico activo y con buen estado general. Se les realizaron entrevistas telefónicas, se utilizó el CBD, haciendo referencia al dolor en las dos semanas previas, un tercio de los pacientes refirieron dolor moderado, el dolor interfirió de forma moderada con “actividad general” y “trabajo” en la mitad de los pacientes (**Portenoy et al, 1992**).

Los factores más relevantes asociados con el cambio en la calidad de vida en los cuatro grupos de tumores más frecuentes de la muestra, fueron el estado general ECOG, cambio en la intensidad del dolor y el cambio en la interferencia en la subescalas del CBD, la puntuación del índice del EQ-5D en la visita basal y la presencia de ansiedad/depresión en ambas visitas.

Los resultados obtenidos en relación a la intensidad del dolor en nuestro trabajo, se confirman en relación a resultados de un estudio observacional multicéntrico, llevado a cabo en pacientes oncológicos, en el que se estudian 2 cohortes de pacientes, una con pacientes oncológicos tratados con opioides y otra con pacientes incluidos en el protocolo de paliativos. Se obtienen los datos en el momento de inclusión y a los 14 días. Se realiza un análisis uni y multivariante para conocer la evolución del dolor en relación al dolor incidental, sufrimiento psicológico, dolor neuropático, localización del dolor, alteraciones del sueño, tipo de tumor y dosis de opioides. La intensidad del dolor inicial fue el mayor predictor de mejoría del dolor en las 2 semanas estudiadas. Otros factores como edad temprana y cáncer de pulmón, fueron predictores de peor evolución (**Knudsen et al, 2012**). Los factores predictivos en la mejoría del dolor en pacientes oncológicos, se exploraron en pacientes en diferentes ámbitos, tanto ambulatorios como ingresados. Las cualidades que predijeron la mejoría con diferencias estadísticamente significativas fueron, la intensidad del peor dolor, medido por CBD, la presencia de dolor nociceptivo, depresión y bienestar emocional (**Hwang et al, 2002**). En un estudio recientemente publicado se explora el impacto del dolor en la calidad de vida de pacientes oncológicos japoneses en 3

situaciones, ambulatorio, ingresado en un centro oncológico e ingresado en un centro de paliativos, fueron 404 pacientes, se relacionó la intensidad del dolor con el bienestar físico y emocional y la calidad de vida en los tres grupos de forma menos llamativa en el último grupo. Utilizaron cuestionarios específicos de calidad de vida para pacientes en tratamiento paliativo EORTC QLQ-C15-PAL y de medición del dolor con el CBD, a diferencia de nuestro estudio el porcentaje de pacientes con dolor moderado severo fue muy bajo, el 19% del total y el porcentaje de pacientes con ECOG PS 0-1 fue muy alto, del 73% **(Mikan et al, 2016)**.

Las mejoras más marcadas fueron en pacientes con cáncer de mama, con un 71,8% de mejoría en al menos una dimensión en el EQ-5D y sin empeoramiento en el resto de dimensiones. Los pacientes con cáncer de pulmón y cáncer colorrectal mostraron los peores resultados en los indicadores de calidad de vida, pero aun así en el 50 % de los casos se evidenció una mejoría global. La mejoría en la intensidad del dolor y en la interferencia del dolor fue considerable en los cuatro grupos de tumores más frecuentes. En los pacientes con cáncer de colon avanzado la presencia de dolor y cansancio impacta en la calidad de vida, y las mediciones basales de bienestar social son bajas. Los autores intentan buscar las barreras que impiden un adecuado control de estos síntomas que impactan en la calidad de vida, y sobre todo encuentran que creencias o actitudes de los pacientes ante los tratamientos y la enfermedad. Sobre todo la adicción y tolerancia al tratamiento analgésico y en relación al cansancio la creencia que forma parte de los efectos del tratamiento contra el cáncer y el desconocimiento del papel del ejercicio físico en su prevención y mejoría **(Sun et al, 2012)**. En pacientes que han superado el cáncer de mama se exploró la prevalencia de cansancio y depresión y como impactaban en la CVRS de forma significativa, el 66,1% presentó cansancio y el 24,9% refirió depresión. Los factores de riesgo para el cansancio fueron la juventud, empleado, alteraciones gastrointestinales y la presencia de dolor, los factores de riesgo para la depresión fueron sólo las alteraciones muscular esqueléticas **(Kim et al, 2008)**.

Los bajos resultados en el Índice EQ-5D y en la EVA basal indican el gran impacto de la enfermedad en los pacientes oncológicos con los 4 cánceres más frecuentes de la muestra, así como el impacto del dolor, ya que fue criterio de selección pacientes con dolor moderado severo. Las pacientes con cáncer de mama mostraron la peor calidad de vida

basal tanto en el Índice EQ-5D como en la EVA. Si comparamos estos resultados con la literatura disponible, tanto el Índice EQ-5D como el EVA basal en estudios previos en poblaciones con cáncer de mama, fueron peores utilizando los mismos instrumentos (**Pickard et al, 2007**). Esas diferencias pueden ser debidas al uso de diferentes algoritmos de puntuación para el Índice EQ-5D (se utilizó el algoritmo de puntuación española mientras que la mayoría de los estudios incluidos en la revisión anterior utiliza el algoritmo York MVH (**Dolan, 1997**)). Es importante poner de manifiesto que las diferencias están en relación con el tipo de pacientes que se incluyeron en la revisión de *Pickard AS*, fueron pacientes en estadios precoces, en relación con tratamientos quirúrgicos y con altas dosis de quimioterapia. Mientras que nuestra población la mayoría fueron pacientes con metástasis, que habían recibido varias líneas de quimioterapia, con un tiempo medio desde el diagnóstico de 50,7 meses, y que para ser incluidas en el estudio debían presentar dolor moderado o severo, lo que modifica *per se* el Índice EQ-5D y el EVA basal.

Las puntuaciones basales en pacientes con cáncer de pulmón también fueron ligeramente inferiores que las encontradas en un estudio de calidad de vida reciente realizado, en pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña (**Chouaid et al, 2013**). En dicho estudio se incluyeron 263 pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña, encontrándose importantes diferencias en el Índice EQ-5D entre los pacientes libres de progresión y con enfermedad progresiva (0,58 frente a 0,70 respectivamente), también tenía impacto el estadio IV y el número de línea de tratamiento. El objetivo de este estudio es conocer el impacto social y económico del cáncer de pulmón no célula pequeña, a través de la calidad de vida relacionada con la salud. Estos datos no podemos compararlos directamente con nuestro estudio, ya que la presencia de dolor no fue criterio de inclusión en el estudio francés y nuestro estudio no tuvo en cuenta la situación de progresión de la enfermedad tumoral. Sí podemos utilizarlo para valorar la importancia de la CVRS en pacientes oncológicos. En estudios realizados en los años noventa, ya se pone de manifiesto que los pacientes con cáncer de pulmón están en riesgo de patología psiquiátrica y problemas sociales, sobre todo si no tienen un adecuado soporte familiar (**Ginsburg et al, 1995**). La calidad de vida basal en los pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña avanzado, suele ser mala. Presentan en un porcentaje alto, hasta un 80% disnea, y un 70% dolor

torácico. Aunque el tratamiento sistémico mejora la calidad de vida de forma global en pacientes, en aquellos pacientes con bajo *Karnofsky*, síndrome constitucional, muy fumadores, dicha mejoría es menor. El impacto del tratamiento específico en síntomas respiratorios y nutricionales es menor, por lo que el tratamiento específico de estos síntomas podría mejorar la calidad de vida de estos pacientes **(Mohan et al, 2008)**. En nuestro estudio no recogimos datos como el estado nutricional o los síntomas respiratorios que pueden impactar en la calidad de vida. Estos datos se confirman e incluso sugieren que la calidad de vida de los pacientes con cáncer de pulmón previa al tratamiento podría ser predictor de la supervivencia global **(Montazeri et al, 2001)**. Hay evidencia de que la calidad de vida inicial también puede predecir la supervivencia global en otros tumores, como cáncer de mama, cabeza y cuello y colorrectal, aunque son grupos muy heterogéneos **(Montazeri, 2009)**. También se han realizado estudios en relación a la CVRS en pacientes con cáncer de pulmón intervenidos, en esta cohorte de pacientes se evidencia peor CVRS en relación a la esfera mental que la población general. Tras 6 meses de la intervención mantienen hasta los dos años deterioro de la función física. Los síntomas que fueron más prevalentes fueron dolor, fatiga y tos. La presencia de comorbilidades, el mantenimiento del hábito tabáquico, una cirugía muy extensa, se asociaron con peor CVRS **(Poghosyan et al, 2013)**. En nuestro trabajo, no se recogieron datos de comorbilidades ni de hábito tabáquico, por lo que ese impacto en la calidad de vida no se midió. En una revisión sistemática que estudió de forma exclusiva el dolor en pacientes con cáncer de pulmón, se evidenció que en cáncer de pulmón el dolor está causado por el tumor en tres cuartos de los pacientes y que el 11% está relacionado con el tratamiento. La presencia de dolor neuropático hasta en un tercio de los pacientes podría tener implicaciones en la calidad de vida y en la eficacia del tratamiento, por lo que una valoración completa y el establecimiento de una buena comunicación médico paciente serían fundamentales **(Potter et al, 2004)**. También es importante conocer la calidad de vida en largos supervivientes de cáncer de pulmón, ya que síntomas como el cansancio, el dolor, la disnea, anorexia y tos aparecen en casi la mitad de los pacientes, y puede empeorar en el tiempo, revelando un futuro punto de actuación en estos pacientes **(Yang P et al, 2012)**. Si nos centramos en poblaciones similares a la nuestra, hay un reciente estudio finlandés **(Färkkilä et al, 2014)**, que incluye pacientes cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer

colorrectal en estadios finales (con tratamiento exclusivamente de soporte, no quimioterapia ni radioterapia), cuyos resultados basales medidos con el Índice EQ-5D fueron de 0,447 y 0,662 en los grupos de cáncer de mama y cáncer colorrectal respectivamente, los cuales son más altos que los obtenidos en nuestro estudio, 0,41 y 0,45 en cáncer de mama y colorrectal respectivamente. Los matices que diferencian ambas poblaciones son fundamentalmente, la situación de la enfermedad, ya que en el estudio finlandés el 32% de los pacientes fallecieron antes de los 3 meses de la visita basal. Lo que justificaría esas cifras ligeramente peores en nuestro trabajo, esté en relación con la presencia de dolor moderado severo en todos nuestros individuos, ya que era un criterio de inclusión, comparado con el 21% de los pacientes del estudio referido expresaron dolor moderado severo en el estudio finlandés. Los mismos autores publicaron previamente un estudio que explora en pacientes con cáncer colorrectal (n: 508) los factores que influyen la CVRS, utilizando diferentes cuestionarios tanto genéricos, como el EQ-5D como específicos como el EORTC-QLQ-C30, comparándolos con la población general. En el grupo de pacientes en tratamiento paliativo las cifras de EQ-5D fueron de 0,643 (0,546-0,747), en el análisis multivariante, la fatiga, el dolor, la edad y los problemas económicos tuvieron un impacto negativo en la CVRS. En el resto de grupos de pacientes con cáncer de colon, los que se encuentran en tratamiento, rehabilitación, remisión y enfermedad metastásica, presentaron CVRS bastante buena comparada con la población general **(Färkkilä *et al*, 2013)**.

En nuestro estudio, los tratamientos recibidos previamente o en la primera visita, están recogidos en todos los pacientes, el 79% recibió analgésicos de tercer escalón, en concordancia con los criterios de inclusión en el estudio. El uso concomitante de AINES fue de hasta un 56%, habría que tener en cuenta la posible aparición de los efectos secundarios asociados a su uso prolongado y las complicaciones en pacientes con comorbilidades, renales, cardíacas, etc... **(Schlansky *et al*, 2009) (Paice *et al*, 2011)**. Nuestro trabajo no recogió datos de comorbilidad, pero sí de los tratamientos analgésicos administrados y de los resultados obtenidos en cuanto a mejoría del dolor y el impacto en la calidad de vida, lo que supone una fortaleza de nuestros resultados.

El CBD, responde a 11 ítems, es autoadministrado, por lo que los resultados difieren ligeramente de las valoraciones hechas por los profesionales sanitarios. Sobre todo en el ítem de tratamientos recibidos, se refiere a los tratamientos previos, los pacientes refirieron en un porcentaje elevado no haber recibido ningún tratamiento, un 12,1%, lo que pone de manifiesto las barreras existentes para el tratamiento del dolor en el paciente oncológico. Los problemas del personal sanitario (médicos de atención primaria, cirujanos, personal de enfermería...) y también las barreras por parte del paciente, comentado en la introducción. Los pacientes tratados con opioides de tercer escalón fueron 37,8%, un porcentaje bajo en relación a pacientes oncológicos con dolor moderado o severo (dado que era un criterio de selección), ese bajo porcentaje podría estar en relación a los temores de los efectos adversos tanto por parte del personal sanitario como por parte de los pacientes. Tampoco el uso de opioides de segundo escalón fue muy habitual, sólo un 20,5%. La mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento no opioide, fue con AINES, un porcentaje alto con paracetamol (35,3%), y un 16% en tratamiento con corticoides. Las guías de la OMS, no se siguen de forma universal ni homogénea lo que explicaría el bajo porcentaje de uso de opioides mayores en el momento de aparición del dolor moderado-severo (**WHO, 1996**) (**Ripamonti et al, 2012**) (**NCCN, 2016**). En nuestro estudio, no se exploró el infratratamiento, pero es un problema sanitario bien documentado y alcanza hasta el 40% de los pacientes. Existen herramientas como el *Pain Management Index* (PMI), utilizado para medir la idoneidad de control del dolor basado en las guías de la OMS y *Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR). Un estudio reciente (**Deandrea et al, 2008**) revisa la literatura que utiliza PMIs, para estimar la prevalencia del infratratamiento en una muestra homogénea de pacientes con cáncer y reconocer que posibles variables nos pueden ayudar a conocer la epidemiología se este fenómeno. La media de infratratamiento es del 43% (8-82%), las variables más significativas para el infratratamiento son la socioeconómicas, a menor nivel económico, mayor infratratamiento. Las cifras mejoran en los estudios más recientes lo que muestra mayor formación y sensibilización acerca del tratamiento para el dolor. Los pacientes con mejor estado general y enfermedad localizada tienen mayor riesgo de infratratamiento, variables no estudiadas en nuestro trabajo. El uso de estas herramientas está validado para grandes muestras y es menos útil en la práctica clínica

diaria. Se ha publicado recientemente una extensa revisión sistemática que investiga la calidad del manejo del dolor, a través del PMI, en general, ha mejorado hasta el 33% el infratratamiento, en relación a los estudios previos, probablemente en relación al reconocimiento del dolor como un síntoma muy importante en pacientes oncológicos. Los factores que se asociaron al análisis multivariante con mayor infratratamiento fueron el nivel socioeconómico y que se tratara de un estudio no específico del manejo del dolor **(Greco et al, 2014)**.

Se han publicado estudios prospectivos observacionales que exploraron la prevalencia de dolor y la prescripción analgésica en pacientes oncológicos ambulatorios, a diferencia de nuestro no investigaron factores pronósticos ni su impacto en la calidad de vida. Se obtuvo una muestra similar a la nuestra, la mitad con cáncer de mama, el 21% cáncer de colon, el 19% cáncer de pulmón y el 10% cáncer de próstata. La edad media fue 60 años (18-93). La mitad de los pacientes presentaron ECOG PS 0. Se obtuvieron datos de 3.023 pacientes de los cuales el 67% (2.067 pacientes) presentaban dolor o que requerían analgésicos en la visita basal, de los cuales el 33% recibían una prescripción inadecuada de analgesia. También se investigaron las características de los pacientes, el grado de adecuación del tratamiento opioide y los factores asociados al infratratamiento. No se evidenciaron diferencias entre la visita basal y la de seguimiento, a diferencia de nuestro estudio en el que la mejoría del dolor es evidente, aunque no se estudió específicamente la adecuación del tratamiento analgésico con PMI. El análisis multivariante puso de nuevo de manifiesto que la pertenencia a una minoría social multiplica por dos el riesgo de tratamiento inadecuado, en un ámbito sanitario como en EE.UU, también se evidenciaron otros factores predictores de mal control del dolor, como el tratamiento en un centro de minorías, tener un buen estado general, buen ECOG PS y un tumor no avanzado sin tratamiento activo concurrente. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes se encontraban en tratamiento activo y se trataban de pacientes con enfermedad avanzada. El 19% de los pacientes refirieron dolor moderado-severo, de los cuales el 41% no recibieron opioides mayores, el 20% de pacientes con dolor severo no recibieron ningún analgésico. Del total de la muestra el 13% recibían en el momento de la inclusión opioides mayores. El fármaco más utilizado fue el paracetamol en el 35% y los AINES en el 19%. En

nuestro estudio el porcentaje de pacientes tratados con opioides fue mayor hasta un 38%, los tratados con paracetamol 35,3% y con AINES 52,4%, las diferencias probablemente estén en relación con el ámbito sanitario, los criterios de inclusión del estudio de pacientes con dolor moderado severo y el sesgo de selección de pacientes y médicos más motivados con el control del dolor. Se exploraron otros síntomas relacionados con el tumor y sus tratamientos, el más frecuente fue la fatiga en el 35%, el 27% presentaban alteraciones del sueño y el 23% somnolencia, el 40% presentaban al menos 3 de estos síntomas. En relación a los factores de riesgo de dolor, como el sufrimiento emocional se evidenció en el 28%, datos muy similares a nuestra muestra con un 29,5%, las cifras de dolor incidental también fueron similares, un 31% en el estudio americano y un 41,1% en el nuestro. Llama la atención las diferencias de antecedentes de adicción en el estudio americano fue del 3% y casi del 10 % en el nuestro **(Fisch et al, 2012)**.

En relación a los tratamientos de soporte, el 34,5% recibió laxantes y el 26,4% antieméticos. El porcentaje es bajo en relación a los laxantes, dado el alto porcentaje de tratamientos de tercer escalón, y un porcentaje alto de pacientes tratados con oxicodona/naloxona. Aunque los resultados obtenidos son coherentes con los valores de los cuestionarios de BFI, en la visita basal, en los que el porcentaje de alteraciones en la función intestinal es bajo, sólo el 26,1% refirió BFI>30, que mejoró al 18% en la visita del mes 3. El uso de laxantes y medidas higiénicas en este tipo de pacientes, se incluye en las guías de manejo del dolor en pacientes oncológicos **(WHO, 1996) (Ripamonti et al, 2012) (NCCN, 2016)**. El uso de antieméticos, también puede estar en relación con los tratamientos oncológicos administrados (quimioterapia y/o radioterapia), dato que no se recoge en el cuestionario. Además el uso de antieméticos y laxantes aunque fue utilizado en un porcentaje reducido, impacta en la evolución del dolor, de forma significativa. Lo que pone de manifiesto la necesidad de un manejo integral del dolor en el paciente oncológico, tanto en relación con la analgesia como en la prevención y manejo de los efectos secundarios **(Uerberall et al 2006) (Raphael et al, 2010) (Greco et al, 2014)**.

Con respecto a las dimensiones individuales medidas por el EQ-5D, de las cinco medidas tres muestran elevada prevalencia de problemas, fueron dolor/malestar (esta situación era esperada, dada los criterios de inclusión en el estudio), actividades de la vida cotidiana y ansiedad/depresión. Estos hallazgos están en línea con una revisión realizada por *Pickard*

AS et al, 2007, acerca del uso de EQ-5D en pacientes con cáncer, compara resultados con el ECOG de los pacientes, se evidencia un alto grado de correlación, sobre todo en las tres dimensiones especificadas antes. Los pacientes oncológicos refieren alto grado de problemas en la realización de las actividades cotidianas, esa situación se refleja en la distribución de pacientes dentro de la escala ECOG (0-5), indicando un alto grado de acuerdo entre los pacientes y los médicos en esta dimensión. Los resultados de los 424 pacientes estudiados se resumen en la tabla 69, modificada del artículo de *Pickard AS et al, 2007*.

Tabla 69. EQ-5D–termómetro, resultados crudos por estado ECOG PS, adaptada de Pickard, 2007

EQ-5D –termómetro, resultados crudos por estado ECOG PS			
Estado ECOG	N	Media	DT
0	9	91,2	10,3
1	205	79,6	12,8
2	100	70,4	15,6
3	20	54,5	17,2
Todos	424	79,8	16,0

La mayoría de los pacientes reportaron problemas en la dimensión ansiedad/depresión en la visita basal, los valores fueron desde el 61% en pacientes con cáncer de pulmón hasta el 76,3% en pacientes con cáncer de mama. Los datos son similares en los estudios comentados previamente (*Pickard et al 2007*) (*Chouaid et al, 2013*) (*Färkkilä et al, 2014*). En un estudio con pacientes de cáncer de mama sometidas a quimioterapia a altas dosis en la visita basal refirieron en un 68,8% tener problemas moderados severos en la dimensión ansiedad/depresión (*Conner-Spady et al, 2005*). Aunque el tipo de pacientes incluidas en este estudio fue muy diferente a nuestro estudio son datos que se confirman en varios estudios realizados a pacientes oncológicos. Esos datos aumentan si revisamos los datos en pacientes oncológicos con dolor crónico. La incidencia de depresión y/o ansiedad en pacientes con dolor oncológico aumenta en relación a la dependencia y la enfermedad avanzada. El género también se ha relacionado con mayor sufrimiento emocional en

pacientes oncológicos, ser mujer, tener dolor moderado severo y deterioro del estado general (bajo Karnofsky), podría orientar a la valoración específica de este síntoma y establecer tratamientos específicos **(Kaasa et al, 1993)**. El uso de antidepresivos y/o benzodiazepinas de forma juiciosa con una adecuada titulación y vigilancia de interacciones con el tratamiento analgésico u oncológico que el paciente reciba, así como tratamiento psicológico pueden mejorar la calidad de vida de estos pacientes. El uso de herramientas que valoren estos síntomas podría ser de especial utilidad en la actividad asistencial diaria, no sólo en pacientes con dolor. El uso de cuestionarios generales como el EQ-5D, nos permitiría conocer la situación general de los pacientes y posteriormente profundizar con cuestionarios más específicos en aquellos pacientes con elevada puntuación en los cuestionarios generales y, de esta forma poder derivar a pacientes con alta sospecha para valoración especializada.

Está por resolver si la depresión mayor o la inestabilidad emocional juegan un papel causal en el dolor experimentado por el paciente con cáncer **(Cleeland et al, 1984)**. En un estudio realizado en 120 pacientes con cáncer metastásico con dolor moderado severo, un tercio presentaba síntomas de depresión, pero no se encontraron diferencias en las medidas de intensidad del dolor, ambos grupos completaron el Cuestionario Breve del Dolor (CBD). Sí se evidenciaron cambios en la interpretación del dolor, en el grupo de pacientes deprimidos, el dolor interfiere más con su actividad y humor. Estos cambios pueden intervenir de forma desfavorable en el manejo del dolor y en el uso de fármacos de forma insuficiente o inadecuada. *Bond et al* sugieren que puede existir un mecanismo común neurobiológico entre el sufrimiento emocional y el dolor oncológico, aunque este también puede ser debido a la presencia de dolor *per se*, ya que los pacientes oncológicos estudiados en su serie tenían menos evidencia de sufrimiento emocional, que pacientes con otras condiciones médicas **(Bond, 1978)**.

En nuestros datos se reflejaron una mejoría en prácticamente todas las dimensiones del EQ-5D, en los cuatro tipos de cánceres analizados. Los cambios observados fueron especialmente notables en las dimensiones dolor/malestar, actividades cotidianas y ansiedad/depresión. Probablemente en relación con que esas dimensiones fueron en las que los pacientes refirieron más problemas en la visita basal, por lo tanto existe mayor

margen para la mejoría. Nuestro objetivo era valorar el impacto de la intervención en pacientes con cáncer y dolor moderado o severo (criterio de inclusión en el estudio). Las tres dimensiones referidas previamente (dolor/malestar, actividades cotidianas y ansiedad/depresión), son las que están más afectadas en la visita basal y las que más impactan en la calidad de vida, ya que los resultados obtenidos, avalan una clara mejoría en el control del dolor, valorada por cambios en el CBD entre la visita basal y la del mes 3.

Un estudio europeo llevado a cabo para estudiar los factores predictivos de calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado tuvo como objetivo principal explorar qué dominios o síntomas del cuestionario *Quality of Life Questionnaire Core 15 Palliative* (QLQ-C15-PAL), diseñado para pacientes con cáncer en tratamiento paliativo, tenían un valor predictivo de la calidad de vida global de los pacientes con cáncer avanzado. Se obtuvieron datos de pacientes de seis países, en el momento de la consulta y en el seguimiento a un mes. Se obtuvieron datos de 349 pacientes, la peor situación emocional ($p < 0.0001$), el dolor ($p < 0.0001$) y la pérdida de apetito ($p < 0.0001$), fueron los mayores factores predictivos de una peor calidad de vida basal. En los subgrupos realizados de pacientes con metástasis óseas (240 pacientes), los factores descritos anteriormente fueron los más significativos así como, en los pacientes con metástasis cerebrales (109 pacientes). La mala situación funcional física y emocional fue lo más significativo en el deterioro de la calidad de vida. En el seguimiento a 1 mes se obtuvieron datos de 267 pacientes, los factores se modificaron, en el total de los pacientes, la situación física, el cansancio y la pérdida de apetito fueron los factores predictivos de una peor calidad de vida. Se analizaron los factores que afectaron a la calidad de vida en función del tumor primario, cáncer de mama en un 31%, cáncer de pulmón 29% y cáncer de próstata en el 19%. En las pacientes por cáncer de mama, la fatiga ($p = 0.0007$), las náuseas/vómitos ($p < 0.0001$) fueron factores predictores en la basal, en el seguimiento a un mes sólo las náuseas/vómitos se mantuvieron como factor predictivo significativo de calidad de vida. Los factores predictivos en pacientes con cáncer de pulmón en la entrevista basal fueron la situación emocional y la pérdida de apetito, en el seguimiento mensual se mantuvo el factor de la pérdida de apetito. En los pacientes con cáncer de próstata los factores predictivos fueron la situación funcional y el estreñimiento con significación estadística, en el seguimiento la situación física fue significativa como

factor predictivo (**Cramarossa et al, 2013**). El análisis de los factores predictores en el tiempo también se ha realizado en nuestro estudio, como en el estudio de *Cramarossa et al*, que pone de manifiesto que los predictores pueden modificarse en un mes, en nuestro estudio hay seguimiento de 3 meses. En nuestro estudio sabemos qué tratamientos han recibido los pacientes y cómo influye eso en la calidad de vida, en el estudio de *Cramarossa et al*, los datos indican que el 77% habían recibido tratamiento antes de la visita basal, pero se desconoce en qué consistieron.

Por otro lado, los resultados de nuestro estudio revelaron que el 15,4% de los pacientes con cáncer de pulmón y el 20,3% de los pacientes con cáncer colorrectal no eran capaces de llevar a cabo sus actividades cotidianas en la visita del mes 3. Los resultados fueron consistentes con el porcentaje de pacientes con estado ECOG PS ≥ 2 , esta concordancia pone de manifiesto que el estado general medido por ECOG PS es un factor pronóstico. Estos resultados ya se exploraron en pacientes con Karnofsky ≤ 60 tratados en Servicios de Radioterapia (**Bradley et al 2005**), los tumores más frecuentes fueron pulmón, mama y próstata. Se evidenció que los pacientes con peor estado general Karnofsky ≤ 60 , presentaban mayor puntuación en la Escala de Edmonton, sobre todo en puntuación en dolor, fatiga, depresión, ansiedad, somnolencia, falta de apetito y sensación de bienestar. La carga sintomática de pacientes oncológicos en tratamiento paliativo limita su función personal y social, con un gran impacto para el paciente. En el análisis de regresión realizado, el factor más asociado con mayor puntuación en el ESAS fue el estado general, con significación estadística, también la toma de opioides y el sexo femenino. En este estudio los pacientes con cáncer de pulmón presentan las peores puntuaciones, resultados que se reproducen en nuestro estudio.

Hay estudios que relacionan el estado general y la carga sintomática, no solo el dolor. En un trabajo que estudió a miles de pacientes oncológicos ambulatorios, en un punto temporal determinado, en un grupo muy heterogéneo, desde pacientes tratados con intención curativa (hasta el 15%) a pacientes en tratamiento domiciliario paliativo. La muestra es similar el 22 % cáncer de mama, 19% cáncer de pulmón y el 19% cáncer gastrointestinal. Los datos no fueron proporcionados por los pacientes, extraídos de la historia clínica, lo que limita la extrapolación de datos. La mayoría de los pacientes, hasta el 78% mantuvieron estable su estado general. Los pacientes refirieron, utilizando el *Edmonton Symptom*

Assessment System (ESAS) y el *Palliative Performance Scale* (PPS), como síntomas más frecuentes, la fatiga en el 75%, más de la mitad presentaron dolor o falta de aire moderada/severa. En el análisis multivariante las mujeres, la presencia de comorbilidad se relacionó con mayor carga sintomática (**Barbera et al, 2010**). En nuestro estudio no se recogió la presencia de comorbilidades. Los peores resultados en las escalas de calidad de vida y carga sintomática se obtuvieron en mujeres y en aquellas con cáncer de mama, y en pacientes con cáncer de pulmón, consistentes con el estudio de *Barbera et al*. Una de las fortalezas de nuestro estudio, es la valoración de la evolución en el tiempo, lo que permitió valorar la mejoría de los pacientes tras la intervención del especialista en Oncología. La carga sintomática también ha sido estudiada a través de revisiones sistemáticas, con resultados superponibles (**Teunissen et al, 2007**) (**Cheung et al, 2009**), los síntomas más frecuentes fueron el dolor, la fatiga en la mitad de los pacientes y la disnea, el hábito deprimido y ansioso en un cuarto de los pacientes.

La concordancia de estos resultados en los diferentes estudios nos lleva a relacionar la calidad de vida y el estado funcional ECOG (**Efficace et al, 2006**). Este estudio se centró en pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña, en el que los pacientes, completaron cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud y su posible relación con impacto en la supervivencia. 391 pacientes completaron cuestionarios genéricos y específicos de la patología, en el análisis multivariante se evidenció que el ECOG PS ($p=0.032$), el género ($p=0.03$), dolor referido con el paciente ($p<0.001$) y la presencia de disfagia ($p=0.003$), impactaban en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes así como factor predictor de la supervivencia global. Hay más estudios que profundizan en esta premisa. Un estudio que comparó dos versiones diferentes de EQ-5D en pacientes con cáncer, puso de manifiesto resultados más bajos en EQ-5D en relación con el aumento del ECOG PS. El autor insistió en la necesidad de realizar estudios en cada uno de los diferentes tipos de tumores homogeneizando el estadio, las comorbilidades y las localizaciones de las metástasis más frecuentes, los tratamientos administrados y las toxicidades más habituales (**Pickard et al, 2007**). Nuestro estudio es el primero que indica que un mal estado general puede afectar de forma negativa a la evaluación de los resultados de EQ-5D a lo largo del tiempo, debido al diseño dinámico del mismo.

Un grupo de pacientes en la visita del mes 3 y a pesar de las intervenciones mantiene dolor/malestar extremo, en los distintos grupos de tumores las cifras van desde 6,1% en el grupo de pacientes con cáncer de mama hasta el 11,1% en pacientes con cáncer colorrectal. Aunque la mejoría es estadísticamente significativa en este ítem en todos los grupos de tumores, probablemente esté también en relación con el porcentaje de pacientes con peor ECOG PS, en los pacientes con ECOG PS 3-4 en la visita del mes 3 fue del 9,8%. También se podría explicar por la progresión de la enfermedad o por la falta de eficacia de los tratamientos, la quimioterapia, la radioterapia o la analgesia. Este efecto en la calidad de vida fue estudiado en un grupo de pacientes con cáncer de colon en las distintas líneas de quimioterapia, en las que los ítems como dolor, fatiga, alteraciones del sueño y apetito, medida por el cuestionario de la EORTC QLQ-C30 empeoran en aquellos pacientes con progresión de la enfermedad (**Mayrbäurl et al, 2016**). La falta de eficacia de los morfínicos es objeto de investigación, se ha relacionado la presencia de polimorfismos en el gen que codifica el receptor de opioides OPRM1 $\mu 1$, con las diferencias interindividuales de eficacia y de efectos adversos. Estos hallazgos podrán explicar parcialmente los efectos beneficiosos en la rotación de morfínicos para el control del dolor (**Walter et al, 2009**). La percepción del dolor y la predisposición genética, se ha estudiado en relación a polimorfismos en un único nucleótido en el gen SCN9A que codifica el canal de sodio Na_v17 , en la eritromeralgia o insensibilidad congénita al dolor. Dicho gen tiene influencia en la percepción global del dolor (**Reimann et al, 2010**). Está siendo objeto de estudio la enzima N-catecol-O-metiltransferasa que presenta varios fenotipos, que aumentan o reducen la sensibilidad del dolor y también podrían predecir el desarrollo de dolor crónico (**Nackley et al, 2010**). Las diferencias en el metabolismo de los analgésicos también está relacionado con falta de eficacia, el estudio del gen que codifica el citocromo P450 2D6 (CYP2D6) (**Stamer et al, 2010**) (**Wilcox et al, 2000**).

Recientemente, se ha publicado un estudio en pacientes no oncológicos con dolor moderado-severo, que relaciona la mejoría del dolor medido por el CBD y la calidad de vida medida por EQ-5D (**Velázquez Rivera et al, 2015**). Se estudiaron 3,029 pacientes tratados por especialistas del dolor, y el objetivo era explorar la calidad de vida tras 3 meses de atención habitual, así como examinar los factores asociados a la misma. Los resultados a los 3 meses mostraron en un 40,9% de pacientes mejoría en las dimensiones individuales del

EQ-5D, sobre todo en las tasas del dolor/malestar (50,8%) y ansiedad/depresión (48,3%). El Índice de EQ-5D aumentó de una media de 0,35 (DT 0,2) a 0,58 (DT 0,21) puntos entre la línea de base y los 3 meses, también mejoró el termómetro de 41,5 (DT 19,4) a 58,7 (DT 17,8), lo que indicó un gran efecto. Las mejoras en la calidad de vida fueron mayores en los pacientes con dolor basal severo. En el CBD mejoraron de 6,5 (DT 1,4) a 4,1 (DT 1,7). Los cambios en la intensidad y en la interferencia de CBD se asociaron a cambios en el índice de EQ-5D y en el termómetro del EQ-5D. Los resultados de este estudio pusieron de manifiesto mejoras importantes en los resultados de calidad de vida y mejoría del dolor en pacientes no oncológicos tras 3 meses de tratamiento habitual administrado por especialistas en dolor. Este estudio es muy similar al nuestro, la gran diferencia es el tipo de pacientes incluidos. Los pacientes incluidos en nuestro trabajo presentan peculiaridades, son pacientes oncológicos, con impacto no solo por el tratamiento analgésico sino también por los tratamientos oncológicos (cirugía, quimioterapia, radioterapia) así como en relación con el deterioro asociado a la enfermedad oncológica. Pero nos permite explicar por qué aquellos pacientes con mayor intensidad del dolor, son los que más mejoran, como sucede en nuestro trabajo. El efecto de los cambios del dolor en los resultados de la calidad de vida es importante, con el análisis de regresión se sugiere que aproximadamente 2 puntos de cambio en las subescalas del CBD de la intensidad del dolor y la interferencia del dolor en las diferentes actividades, daría lugar a un cambio en el índice del EQ-5D el cual se aproximaría o excedería la mínima diferencia importante (MDI) para este instrumento. La MDI se define como la diferencia más pequeña en la puntuación en el dominio (o escala) de interés que es percibida por los pacientes como beneficiosa (**Jaeschke et al, 1989**), y ha sido establecida con una media de 0.074 (rango -0.011-0.140) para el índice EQ-5D (**Walters et al, 2005**). En nuestro estudio, por ejemplo, un aumento de un punto en la “escala de intensidad el dolor del CBD” en pacientes del grupo de cáncer de mama se asoció con un cambio en el índice del EQ-5D de 0,037, mientras que un punto que cambia en la “escala de interferencia del dolor en CBD” se asoció con un cambio en el índice EQ-5D de 0.049.

Mientras que los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto que la situación basal de la calidad de vida se asocia con el tamaño de la mejoría de la misma, a lo largo del

tiempo, otro estudio reciente realizado en pacientes con cáncer de colon metastásico pone de manifiesto que las dimensiones del EQ-5D (autoadministrado) de movilidad y dolor/malestar son factores pronósticos independientes en la supervivencia de estos pacientes. Ello sugiere que el uso de esta herramienta debería tenerse en cuenta en el estadiaje y decisión de tratamiento en este tipo de pacientes, adaptando el perfil de toxicidad de los posibles tratamientos (**Diouf et al, 2014**). Los pacientes con cáncer colorrectal de nuestro trabajo presentan porcentajes elevados de ansiedad y depresión medidos por EQ-5D, similar al estudio previamente descrito. El uso de la CVRS como predictor de supervivencia global, aunque no es el objetivo de nuestro trabajo, abre puertas para futuros trabajos, en relación con el dolor y su impacto en la calidad de vida.

En el grupo de pacientes con cáncer colorrectal en la visita del mes 3, el 12,9% refirieron encontrarse extremadamente ansiosos/deprimidos. Estos pacientes podrían ser un grupo prioritario de investigación. Hay estudios que muestran las diferentes situaciones que aparecen en este tipo de pacientes, ya que la mejoría de los tratamientos ha aumentado la supervivencia y la necesidad de soporte médico y también psicológico (**Griffin-Sobel et al 2006**). Las alteraciones sexuales que son más frecuentes en los pacientes con cáncer de colon en relación a los tratamientos previamente recibidos, podrían tener un papel en los síntomas depresivos y el valoración más negativa por parte del paciente de la calidad de vida, pero son necesarios más estudios en ese sentido (**Traa et al, 2012**). La depresión está más asociada a cáncer orofaríngeo (22%-57%), cáncer de páncreas (33%-50%), cáncer de mama (1.5%-46%), y cáncer de pulmón (11%-44%). Con menor frecuencia en otros tipos de tumores como cáncer de colon (13%-25%), ginecológico (12%-23%), y linfoma (8%-19%) (**Massie, 2004**).

La presencia de Ansiedad/Depresión también restringe mucho la mejoría en la calidad de vida. Los análisis de regresión indicaron que expresar problemas en esta dimensión en la visita basal y en la visita del mes 3, reducen de forma significativa la mejoría del índice EQ-5D desde un 0,112 puntos en pacientes con cáncer colorrectal hasta el 0,143 puntos en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Estos descensos sustanciales en el grado de mejoría, exceden fácilmente el MDI de 0,074 para el índice del EQ-5D. Resultados muy similares han sido publicados en otros estudios (**Whynes et al, 2009**) que sugieren que el apropiado manejo de la ansiedad y depresión en estos pacientes podría tener beneficios

importantes en términos de la calidad de vida global. Los resultados en la dimensión Ansiedad/Depresión en el EQ-5D tienen que ser considerados como una alerta para detectar posibles problemas en ese aspecto del paciente, ya que es necesario conocer qué tipo de ansiedad, y otros factores relacionados, para plantear un manejo adecuado (**Stark et al, 2002**). En un estudio prospectivo realizado exclusivamente en 316 pacientes con cáncer de cabeza y cuello se evidenció que los cambios en la calidad de vida antes del tratamiento y un año después, estaban sobre todo influidos por el tratamiento recibido (la necesidad de sonda alimentaria, alteraciones en el habla y relación con los demás), el mantenimiento del hábito tabáquico y los síntomas depresivos. La calidad de vida relacionada con la actividad física empeora y la psicológica mejora (**Terrell et al, 2004**) (**Ronis et al, 2008**). Estos datos se refrendan en un estudio similar al previo, que estudia específicamente la evaluación del dolor, resultados similares en cuanto a factores predictivos de control del dolor a un año en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (**Shuman et al, 2012**). Estos resultados se confirman en una revisión sistemática más reciente (**So et al, 2012**).

La ansiedad se define como una respuesta a una amenaza, es evidente que el diagnóstico de cáncer es una amenaza. Sin embargo, la ansiedad relacionada con esta situación puede no ser patológica, sino un proceso de adaptación. En el conocimiento de la naturaleza de la ansiedad en pacientes con cáncer es fundamental diferenciar si la ansiedad es perjudicial y susceptible de tratamiento farmacológico y/o psicológico. Lo más importante es conocer la prevalencia de este trastorno en pacientes oncológicos, para ello deberíamos aplicar entrevistas psiquiátricas estandarizadas o criterios diagnósticos establecidos. Las cifras van desde el 10 al 30% (**Massie, 2004**). Las características sociales, demográficas y clínicas del paciente (estadio del tumor, tratamiento del mismo), así como la forma de autoexpresión de la ansiedad, puede influir en la vivencia de la situaciones estresantes, sin conocer realmente si esta situación es patológica o no. Para poder definir la ansiedad patológica es necesario conocer los síntomas y signos típicos, como la hiperactividad autonómica, con síntomas tales como palpitaciones o temblor. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud Internacional de los Trastornos (CIE-10) y otros sistemas de clasificación utilizados en psiquiatría requieren un núcleo de síntomas de ansiedad anormal, la hiperactividad

autonómica tiene que estar presente. La anormalidad se define por síntomas que no son proporcionales a la amenaza, que persisten o se deterioran sin intervención y están causando la interrupción funcional, como la angustia emocional.

Los trastornos de ansiedad tienen varias definiciones, que pueden ayudar a su diagnóstico. El trastorno adaptativo ansioso es una respuesta cuantitativamente excesiva que comienza dentro de un mes desde el evento estresante. Trastorno de ansiedad generalizada (TAG) requiere más síntomas que un trastorno adaptativo ansioso y persistencia de los síntomas durante más de 6 meses. La ansiedad se puede producir sin un desencadenante en particular o sin un patrón progresivo. Otra entidad es el trastorno de pánico, la ansiedad se acumula de forma rápida y progresiva. Las fobias sólo se producen en relación con un estímulo que la provoca, por lo que la evitación de anticipación es común. Las fobias pueden surgir en relación con los hospitales o los tratamientos o las fobias simples de animales o ambientes sociales, pueden estar presentes previamente al diagnóstico de cáncer. Si la ansiedad anormal está claramente vinculada a un desencadenante orgánico, se denomina ansiedad orgánica, sean cuales sean sus características. Ansiedad orgánica en el tratamiento del cáncer puede ser causada por los tratamientos farmacológicos, como por ejemplo el interferón, corticoides. La ansiedad también puede estar presente en asociación con la depresión. Si nos centramos en pacientes con cáncer estos criterios son difíciles de aplicar, ya que la amenaza es muy real. No hay evidencia científica sólida de la historia natural de los trastornos de ansiedad. Una forma de medir el deterioro funcional asociado a la ansiedad anormal es la percepción subjetiva de la calidad de vida. El deterioro de la calidad de vida específico asociado a trastornos de ansiedad puede ayudar a caracterizar la ansiedad anormal en los pacientes con cáncer (**Vodermaier et al, 2009**). La detección del sufrimiento emocional en pacientes con cáncer es muy importante, pero no se mide de forma estandarizada. Se han detectado diferencias importantes entre la evolución del sufrimiento por parte del paciente y del profesional sanitario. También es muy importante adecuar las mediciones a la situación evolutiva de la enfermedad, como la situación terminal o el paciente en seguimiento.

El oncólogo no está formado para diagnosticar problemas relacionados con la ansiedad o la depresión, aunque existen cuestionarios autocumplimentados por el paciente, que podrían ayudar a mejorar este aspecto, no está estandarizado qué es ansiedad patológica en

pacientes oncológicos. Se plantea la detección de grupos de riesgo extrapolando los datos de la población general, como pacientes jóvenes, mujeres, pacientes con nivel sociocultural bajo. En el trabajo de *Stark et al*, se pone de manifiesto utilizando herramientas estandarizadas en la detección de la ansiedad y depresión, así como la valoración de la calidad de vida y situación social. Se utilizó la escala *Hospital Anxiety and Depression scale (HAD)*, *State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*, historia psiquiátrica previa, *EORTC QLQ C30 Quality of Life Questionnaire*, *Cancer concerns Checklist* y *Close Persons Questionnaire measure of social support*. Con esos datos concluyó que los síntomas ansiosos son muy comunes en los pacientes oncológicos, los cuestionarios más fiables fueron *Hospital Anxiety and Depression scale (HAD)* y *State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Las mujeres y los pacientes con bajo soporte social se asociaron en el análisis multivariante con desórdenes ansiosos. Se concluye que la ansiedad impacta negativamente en la calidad de vida de forma independiente, sobre todo en relación con el insomnio. No se pone de manifiesto ninguna variable oncológica como tal que pueda hacer sospechar trastornos de ansiedad.

La fortaleza de este estudio se debe al gran tamaño de la muestra y al hecho de que los pacientes se incluyeron en un total de 150 unidades de Oncología de toda España, lo que probablemente se traduce en que los resultados de este estudio se podrían generalizar a una población más grande de pacientes con cáncer y dolor moderado/severo. Otra fortaleza de nuestro estudio es la recogida de los tratamientos administrados a los pacientes y la recogida de eficacia de los mismos en un periodo de tiempo razonable de 3 meses. No está claro, sin embargo, si los resultados serían generalizables a los pacientes con otros tipos de cáncer diferentes a los cuatro estudiados en profundidad en este estudio.

El estudio presenta limitaciones como las que describimos a continuación, en primer lugar no se recopiló todas las variables potencialmente relevantes para su inclusión en los modelos de regresión, como variables demográficas, situación social de los pacientes, estado civil, situación económica, ni tampoco medicación concomitante, ni los efectos secundarios de los tratamientos administrados ni de la analgesia. En estudios previos se evidenció que el estadio del tumor podía influir en las variables de calidad de vida. En un estudio español realizado en pacientes con cáncer de mama intervenidas quirúrgicamente,

se exploró qué variables sociodemográficas y clínicas podrían influir en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Se evidenció que varios factores fueron predictores independientes de peor CVRS, como edad por encima de 70 años, estadio civil de casada, separada o viuda, estadio III o no haber recibido quimioterapia adyuvante (**Moro-Valdezate et al, 2012**). También en estudios realizados en Estados Unidos se puso de manifiesto las diferencias raciales en la comunicación entre médicos y pacientes con cáncer de pulmón (**Gordon et al, 2006**). La situación económica del paciente en el momento del diagnóstico, demostró en un estudio reciente, que aquellos pacientes con cáncer de pulmón o cáncer de colon con bajo nivel adquisitivo presentaban mayor carga sintomática con disminución de la calidad de vida, en todos los estadios de la enfermedad, incluso en supervivientes de más de un año (**Lathan et al, 2016**). Otros resultados han evidenciado diferencias en relación a la raza y el manejo analgésico en el servicio de Urgencias (**Todd et al, 1993**) (**Cleeland et al, 1997**). En el diseño de nuestro estudio, por razones prácticas, fue necesario limitar el número de variables.

Debemos señalar que se utilizó la versión original del sistema de clasificación de Edmonton para el dolor oncológico, que contenía un ítem relativo a la escalada lenta de opioides, que se reemplazó por un ítem sobre el estado cognitivo en la versión más reciente (**Fainsinger et al, 2009**). Sin embargo, los pacientes con deterioro cognitivo quedaron excluidos del estudio ya que se consideraban incapaces para completar los cuestionarios. La versión utilizada también aporta información valiosa para la interpretación de los resultados.

Para mejorar el manejo del tratamiento analgésico y hacer un mejor seguimiento del cumplimiento y de los efectos adversos, el papel de la enfermera consultora en domicilio podría ser una propuesta para mejorar el cumplimiento terapéutico y evitar el infratratamiento en pacientes en tratamiento curativo. Hay datos en programas similares en pacientes en tratamiento con quimioterápicos orales (**Molassiotis et al, 2009**). Esto manifiesta la importancia de los cuidados paliativos domiciliarios en pacientes oncológicos, con tumores avanzados desde el comienzo del tratamiento. En pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña estadio IV, se realizó en EEUU un estudio randomizado que comparaba la introducción temprana de los cuidados paliativos dentro del programa de tratamiento oncológico frente al estándar en el momento de desestimación de tratamiento específico. Se midió la calidad de vida en la basal y a las 12 semanas y también los síntomas

depresivos. El objetivo principal de estudio fue demostrar los cambios en la calidad de vida a las 12 semanas. Los pacientes dentro del programa temprano presentaron mejor calidad de vida, menor porcentaje de síntomas depresivos, el 16% en la rama experimental frente a 38% en la estándar. Incluso se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global de 11,6 meses frente a 8,9 meses ($p=0,02$) (**Temel et al, 2010**). En un estudio canadiense se estudió exclusivamente el impacto de la inclusión temprana de pacientes con cáncer avanzado en programas de cuidados paliativos. Se trata de un estudio randomizado en el que participaron 131 pacientes en la rama experimental frente a 155 en la rama control con cuidados médicos habituales, se midieron las diferencias entre la visita basal y a los 3 y 4 meses. Las diferencias en los cuestionarios de calidad de vida, satisfacción del cuidado y severidad de los síntomas, fueron más evidentes en la visita más tardía, en todos los aspectos salvo en la interacciones médicas (**Zimmermann et al, 2014**). La implementación de programas de cuidados paliativos en etapas tempranas en el manejo de pacientes oncológicos puede mejorar el porcentaje de infratratamiento analgésico (**Greco et al, 2014**).

El cuestionario EQ-5D no mide síntomas muy importantes en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de pulmón y cáncer de mama, como son la disnea, astenia, anorexia o insomnio. Estos síntomas son de gran importancia, por lo que el uso de cuestionarios específicos que incluyan estos síntomas, sería de gran utilidad. En nuestro trabajo no se utilizaron cuestionarios específicos para valorar la calidad de sueño, se midió a través de la pregunta 9 del CBD. Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la población global del estudio entre la visita basal y la visita del mes 3, con una magnitud de la diferencia grande. El 73,2% de los pacientes mejoran, el 11,4% empeoran y el 16,3% permanecen igual. El insomnio es un síntoma que deteriora la calidad de vida en los pacientes oncológicos, especialmente en el cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de cabeza y cuello. Las mujeres de mayor edad son más susceptibles. El adecuado manejo del insomnio mejora la calidad de vida. Hay síntomas como el dolor, los sofocos y la fatiga que pueden agravarlo. También puede acompañar a desórdenes psiquiátricos como ansiedad, depresión o alteraciones del humor. Hay muchos factores que se relacionan con el insomnio y él es fundamental en pacientes oncológicos, así como la detección y el manejo

de síntomas que lo pueden iniciar y agravar. Puede ocurrir en cualquier momento del proceso oncológico, en el diagnóstico, tratamiento quirúrgico, quimio o radioterápico, en la recurrencia o en el tratamiento paliativo o terminal. El dolor puede afectar al inicio y al mantenimiento del sueño. La prevalencia del insomnio y cáncer esté entre el 19-63%. Hacer una adecuada valoración de este síntoma es fundamental detectar y manejar síntomas que lo pueden iniciar o agravar, como el dolor (**Induru et al, 2014**). En nuestro trabajo se evidencia que la mejoría del dolor, mejora también la calidad del sueño.

Es llamativo, el bajo porcentaje de pacientes en los que se realizaron técnicas intervencionistas, por parte de Unidades del Dolor, como, bloqueos nerviosos, neuroestimulación, etc., a pesar de estar incluidas como reclutadores en el estudio. Puede ser debido a un sesgo de selección, evitando la inclusión de pacientes con dolor exclusivamente severo. El porcentaje de pacientes que en la visita 3 refirieron dolor o malestar severo medido en el EQ-5D fue en total del 8,5%, en este grupo se podría plantear el uso de técnicas invasivas, ya que no encuentran alivio con medicación, según la guías de actuación y manejo del dolor (**de Courcy et al, 2011**) (**Mercadante, 2014**), se debería plantear la indicación de derivación a la Unidad del Dolor. Se estima que hasta el 25 % de pacientes con dolor oncológico podrían beneficiarse de técnicas invasivas más específicas para el control del dolor (**Hwang et al, 2002**).

El uso de terapias alternativas se recogió de forma prospectiva en nuestro trabajo con una escasa representación, su uso está más extendido en otros países como EEUU o Reino Unido (**Lu L et al, 2013**) (**Lu W et al, 2013**) (**García et al, 2013**) (**Donald et al, 2011**). Los motivos podrían estar en relación con la falta de financiación de estas técnicas y el perfil de los pacientes incluidos en el estudio, con una edad media superior a 60 años, no se obtuvieron datos del nivel cultural de los pacientes, algo que podría influir en la búsqueda de terapias alternativas o complementarias al manejo y control del dolor. La evidencia científica que las avala se resume en un trabajo americano publicado por enfermeras (**Running et al, 2012**), en el que únicamente la acupuntura, el masaje y el biofeedback, tienen estudios con nivel de evidencia II, e insiste en la necesidad de implementar trabajos con mayor calidad científica para apoyar su uso. Aunque el uso de acupuntura en tratamiento del dolor crónico tiene aval en varios metaanálisis (**Vickers et al, 2012**).

En nuestra investigación medimos las diferencias de medición de calidad de vida medida por el médico y por el paciente, a través de escalas numéricas entre 0 y 10, donde 0 es la peor calidad de vida y 10 la mejor. Se midió en la visita basal y en el mes 3. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, entre ambas, tanto en el momento de su realización tanto en la comparación temporal entre la visita basal y el mes 3. El médico estimó mejor calidad de vida que el propio paciente. Esos datos se encontraron también en un estudio realizado en una cohorte de pacientes con diferentes tipos de tumores y de estadios, que pretendía conocer el manejo por parte de los pacientes de cuestionarios autoadministrados en relación al dolor irruptivo, dolor neuropático y sufrimiento emocional, comparado con la valoración realizada por el médico a través del CBD. La variabilidad medida fue del 20,3% por el paciente y de 6,1% por el médico. Las limitaciones que se evidenciaron fue el tipo de cuestionario utilizado por parte del paciente y de médico, que fue diferente y, la falta de entrenamiento por parte del médico en la utilización de cuestionarios **(Brunelli et al, 2014)**. El uso de mediciones más sencillas como en nuestro estudio puede facilitar las comparaciones.

El 50% de los pacientes incluidos en un estudio a nivel europeo que medía la prevalencia de dolor oncológico, consideraba que su médico no tenía como prioridad su calidad de vida **(Breivik et al, 2009)**. Como conclusión del estudio anterior, el tratamiento es subóptimo en un porcentaje elevado de estos pacientes, con importantes diferencias de adhesión a las guías de tratamiento analgésico de la OMS. Insiste en la consideración del tratamiento del dolor, como parte del tratamiento oncológico.

El uso de las nuevas tecnologías en el tratamiento analgésico en pacientes con cáncer se podría llevar a cabo de forma fácil y en tiempo real, favoreciendo el adecuado cumplimiento, el control de los efectos adversos, y el éxito terapéutico. Ya se han llevado a cabo estudio similares en pacientes en tratamiento con quimioterapia con buenos resultados en relación al control de síntomas, sin evidenciar cambios en la calidad de vida **(Strasser et al, 2016)**.

8. Conclusiones

1. La principal causa de dolor encontrada en los pacientes de la muestra estudiada fue la afectación metastásica del tumor, las localizaciones más frecuentes fueron las óseas y ganglionares. La segunda causa de dolor en los pacientes estudiados fue el tumor primario. En tercer lugar, los pacientes presentaron dolor moderado-severo relacionado con los tratamientos oncológicos recibidos. Hasta el 10,2% de los pacientes estudiados refirieron dolor moderado-severo no relacionado con el cáncer ni con sus tratamientos, este dato es importante, ya que puede modificar la elección de los tratamientos analgésicos y la evolución del control del dolor.
2. El dolor oncológico moderado-severo relacionado con la enfermedad y los tratamientos tiene un gran impacto en la calidad de vida, medido en la visita basal, sobre todo en los pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama y cáncer colorrectal.
3. Los aspectos más afectados por el dolor oncológico moderado-severo en la visita basal, dolor fueron “capacidad de diversión”, “actividades en general” y el “trabajo normal”.
4. La percepción del dolor entre la visita basal y la visita del mes 3, mejoró de forma significativa en la mayoría de los pacientes estudiados tras la intervención del oncólogo o especialista en dolor.
5. La calidad de vida medida entre la visita basal y la visita del mes 3, mejoró en prácticamente todas las dimensiones del EQ-5D, en los pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama y cáncer colorrectal. Fue especialmente notable la mejoría en las dimensiones “Dolor/Malestar”, “Actividades cotidianas” y “Ansiedad/Depresión”.

6. Las pacientes con cáncer de mama fueron las que más mejoraron la calidad de vida. Los pacientes con cáncer de pulmón y cáncer colorrectal mostraron peores resultados en los indicadores de calidad de vida, lo que podría en un futuro ser un grupo prioritario de investigación con cuestionarios específicos para estas patologías.
7. Nuestro trabajo es el primero que demuestra que el mal estado general del paciente, medido por *ECOG PS*, puede afectar de forma negativa a la evaluación de los resultados de la calidad de vida medida por el EQ-5D a lo largo del tiempo, gracias al diseño dinámico del estudio.
8. La intervención del oncólogo o especialista del dolor mejoró la calidad de vida relacionada con la salud, medida por las tarifas de los estados de salud y el termómetro del EQ-5D, de forma estadísticamente significativa, entre la visita basal y la visita del mes 3. El uso de este tipo de medidas en la práctica clínica habitual, podría ser motivo de futuros trabajos para conocer el impacto económico de las mismas en el coste del tratamiento oncológico.
9. El grupo de pacientes que en la visita del mes 3, a pesar de los tratamientos administrados, mantuvo Dolor/Malestar extremo, se podría beneficiar del uso del cuarto escalón analgésico propuesto por la OMS, escasamente utilizado en la nuestra población estudiada.
10. Los factores predictivos más relevantes asociados a los cambios en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama y cáncer colorrectal fueron, el estado general medido por *ECOG PS*, la puntuación del índice del EQ-5D en la basal, la diferencia en la intensidad del dolor y las diferencias en la interferencia en los siete aspectos del CBD y la presencia de Ansiedad/Depresión en ambas visitas.

11. El grupo de pacientes con cáncer colorrectal, refirió “estar extremadamente ansioso/deprimido” en mayor porcentaje que el resto, por lo que podría ser un grupo prioritario de investigación.
12. El uso de laxantes y antieméticos tuvo un impacto significativamente positivo en la evolución de la intensidad del dolor entre la visita basal y la visita del mes 3.
13. Lo que pone de manifiesto la necesidad de un manejo integral del dolor, tanto en relación con la analgesia como en la prevención y manejo de los efectos secundarios.
14. El investigador y el paciente midieron la calidad de vida de forma muy similar con un alto porcentaje de correlación, en la visita basal y en la visita del mes 3.
15. En pacientes con cáncer de mama y cáncer colorrectal, la presencia de metástasis pulmonares impacta en la calidad de vida de forma significativa, este resultado abre la puerta a otros estudios.
16. Debido al impacto que puede tener el consumo de sustancias de abuso como el alcohol o estupefacientes, consideramos que este dato debería recogerse de forma sistemática en la anamnesis de los pacientes oncológicos con dolor, ya que podría tener un impacto pronóstico en el control del dolor y en la elección y manejo del tratamiento analgésico.
17. El desarrollo y uso de cuestionarios específicos de calidad de vida en pacientes oncológicos con dolor moderado-severo en la práctica clínica habitual, debería extenderse dentro del tratamiento integral del paciente con cáncer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, en el momento del tratamiento curativo y en el manejo paliativo o terminal del paciente para conocer mejor la situación real de nuestros pacientes no sólo en relación al

tumor sino también al dolor y su interferencia en otras esferas en la vida del paciente.

9. Bibliografía

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(5):365-376.
- Agarwal-Kozlowski K, Lorke DE, Habermann CR, et al. CT-guided blocks and neuroablation of the ganglion impar (Walther) in perineal pain: anatomy, technique, safety, and efficacy. *Clin J Pain.* 2009; 25(7):570-576.
- Agra Y, Badía X. Evaluación de las propiedades psicométricas de la versión española del Rotterdam Symptom Checklist para medir calidad de vida en personas con cáncer. *Rev Esp Salud Pública* 1999; 73:35-44.
- Anderson KO, Richman SP, Hurley J, et al: Cancer pain management among underserved minority outpatients: Perceived needs and barriers to optimal control. *Cancer* 2002; 94:2295-2304.
- Andrae MH, Andrae DA. Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013; 111(5):711-20.
- Apolone G, Corli O, Caraceni A, et al: Pattern and quality of care of cancer pain management: Results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *Br J Cancer* 2009; 100:1566-1574.
- Argoff C E. The Coexistence of Neuropathic Pain, Sleep, and Psychiatric disorders: A Novel Treatment Approach. *Clin J Pain* 2007; 23:15-22.
- Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010; 17(9):1113-e88.
- Auret K, Schug SA. Pain management for the cancer patient current practice and future developments. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013; 27(4):545-561.
- Badia X, Muriel C, Gracia A et al. Validación española del cuestionario Brief pain inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(2):52-59.
- Badia X, Roset M, MontSerrat S, et al. La versión española Del EuroQoL: descripción y aplicaciones. *Med Clin (Barc)* 1999; 112(Supl 1):79-86.
- Badia X, Schiaffino A, Alonso J et al. Using the EuroQoL in the Catalan general population: feasibility and construct validity. *Quality of Life Research* 1998; 7:311-322.
- Bain E, Hugel H, Sharma M. Percutaneous cervical cordotomy for the management of pain from cancer: a prospective review of 45 cases. *J Palliat Med.* 2013; 16(8):901-907.

- Barbera L, Seow H, Howell D, et al. Symptom burden and performance status in a population-based cohort of ambulatory cancer patients. *Cancer*. 2010; 116(24):5767-5776.
- Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2012; 51(8):996-1008.
- Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007; 127(3):199-203.
- Bennett MI, Bouhassira D. Epidemiology of neuropathic pain: can we use the screening tools? *Pain*. 2007; 132(1-2):12-13.
- Bennett MI, Laird B, van Litsenburg C, et al. Pregabalin for the management of neuropathic pain in adults with cancer: a systematic review of the literature. *Pain Med*. 2013; 14(11):1681-1688.
- Bennett MI, Rayment C, Hjerstad M, et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*. 2012; 153(2):359-365.
- Berry D. L, Wilkie D. J, Thomas C. R et al. Clinicians Communicating with Patients Experiencing Cancer Pain. *Cancer Investigation* 2003; 21(3): 374–381.
- Bertrand-Deligne J. Pain related to head and neck cancers during disease progression. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 2007; 124 Suppl 1:S34-38.
- Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013; 144(1):218-238.
- Billingham LJ, Abrams KR. Simultaneous analysis of quality of life and survival data. *Stat Methods Med Res*. 2002; 11(1):25-48.
- Bond MR. Psychological and psychiatric aspects of pain. *Anaesthesia*. 1978; 33(4):355-361.
- Bonica JJ. Cancer pain. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1980; 58:335-362.
- Boshuizen RC, Vincent AD, van den Heuvel MM. Comparison of modified Borg scale and visual analog scale dyspnea scores in predicting re-intervention after drainage of malignant pleural effusion. *Support Care Cancer*. 2013; 21(11):3109-3116.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005; 114(1-2):29-36.

- Bove A, Pucciani F, Bellini M, et al. Consensus statement AIGO/SICCR: diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part I: diagnosis). *World J Gastroenterol*. 2012;18(14):1555-64.
- Bove A, Bellini M, Battaglia E, et al. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment). *World J Gastroenterol*. 2012; 18(36):4994-5013.
- Bradley N, Davis L, Chow E. Symptom distress in patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 30(2):123-131.
- Breitbart W. Identifying patients at risk for, and treatment of major psychiatric complications of cancer. *Support Care Cancer*. 1995; 3(1):45-60.
- Breitbart W. Psychiatric management of cancer pain. *Cancer*. 1989; 63(11 Suppl):2336-2342.
- Breivik H, Cherny N, Collett B, et al: Cancer related pain: A pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009; 20:1420-1433.
- Brodowicz T, O'Byrne K, Manegold C. Bone matters in lung cancer. *Ann Oncol*. 2012; 23(9):2215-2222.
- Bruce J, Thornton AJ, Powell R, et al. Psychological, surgical, and sociodemographic predictors of pain outcomes after breast cancer surgery: a population-based cohort study. *Pain*. 2014; 155(2):232-243.
- Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol*. 1998; 16(10):3222-3229.
- Bruera E, Kuehn N, Millar MJ, et al. The Edmonton Assessment System (ESAS): A simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991; 7:6-9.
- Bruera E, Moyano J, Seifert L, et al: The Frequency of Alcoholism Among Patients with Pain Due to Terminal Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 1995; 10; 599-603.
- Bruera E, Schoeller T, Wenk R, et al. The Edmonton staging system for cancer pain: preliminary report. *Pain*. 1989; 37: 203-209.
- Brunelli C, Kaasa S, Knudsen AK, et al. Comparisons of patient and physician assessment of pain-related domains in cancer pain classification: results from a large international multicenter study. *J Pain*. 2014; 15(1):59-67.

- Bruns D, Shoemaker B, et al. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer pain and non cancer pain, part 1: prevalence and characteristics. *J Opioid Manag.* 2010;6(2):97-108.
- Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, et al. Chronic pain in the cancer survivor: a new frontier. *Pain Med.* 2007; 8(2):189-198.
- Caissie A, Culleton S, Nguyen J, et al. EORTC QLQ-C15-PAL quality of life scores in patients with advanced cancer referred for palliative radiotherapy. *Support Care Cancer.* 2012; 20(4):841-848.
- Calderón E, Vidal M A, García- Hernández R et al. Oxicodona en el dolor crónico no oncológico: implicaciones en parámetros de calidad de vida. *Rev Soc Esp Dolor* 2007; 5: 346-350.
- Calvert MJ, Freemantle N. Use of health-related quality of life in prescribing research. Part 1: why evaluate health-related quality of life? *J Clin Pharm Ther.* 2003; 28(6):513-521.
- Calvert MJ, Freemantle N. Use of health-related quality of life in prescribing research. Part 2: methodological considerations for the assessment of health-related quality of life in clinical trials. *J Clin Pharm Ther.* 2004; 29(1):85-94.
- Campbell ML, Yarandi H, Dove-Medows E. Oxygen is non beneficial for most patients who are near death. *J Pain Symptom Manage.* 2013; 45(3):517-523.
- Campbell ML. Dyspnea prevalence, trajectories, and measurement in critical care and at life's end. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2012; 6(2):168-71.
- Candy B, Jones L, Goodman ML, et al. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 19;(1):CD003448.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13:e58-68.
- Carozzi VA, Renn CL, Bardini M et al. Bortezomib-induced painful peripheral neuropathy: an electrophysiological, behavioral, morphological and mechanistic study in the mouse. *PLoS One.* 2013 12; 8(9):e72995.
- Carulla Torrent J, Jara Sánchez C, Sanz Ortiz J, et al. Oncologists' perceptions of cancer pain management in Spain: the real and the ideal. *Eur J Pain.* 2007; 11(3):352-359.
- Casals M, Samper D. Epidemiología, prevalencia y calidad de vida del dolor crónico no oncológico. *Estudio ITACA. Rev.Soc.Esp.Dolor* 2004; 11: 260-269.

- Castro M, Daltro C. Sleep patterns and symptoms of anxiety and depression in patients with chronic pain. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(1):25-28.
- Castro M, Kraychete D, Daltro C, et al. Comorbid anxiety and depression disorders in patients with chronic pain. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(4):982-985.
- Català E, Reig E, Artés M, et al. Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5000 homes. *Eur J Pain*. 2002; 6(2):133-140.
- Centeno C, Bruera E. Tratamiento y prevención del síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides. *MEDICINA PALIATIVA* 1999; 6(2): 56-66.
- Cepeda MS, Carr DB, Lau J, et al. Music for pain relief. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 19;(2):CD004843.
- Chambers WA. Nerve blocks in palliative care. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):95-100.
- Chan MT, Wan AC, Gin T, et al. Chronic postsurgical pain after nitrous oxide anesthesia. *Pain*. 2011; 152(11):2514-2520.
- Chang VT, Hwang S, Feuerman M. Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. *Cancer* 2000; 88:2164-2171.
- Chang VT, Janjan N, Jain S, et al. Regional cancer pain syndromes. *J Palliat Med*. 2006; 9(6):1435-1453.
- Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to Manage the Adverse Effects of Oral Morphine: An Evidence-Based Report. *J Clin Oncol* 2001; 19:2542-2554.
- Cheung WY, Le LW, Zimmermann C. Symptom clusters in patients with advanced cancers. *Support Care Cancer*. 2009; 17(9):1223-1230.
- Cheville AL, Novotny PJ, Sloan JA, et al. Fatigue, dyspnea, and cough comprise a persistent symptom cluster up to five years after diagnosis with lung cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2011; 42(2):202-212.
- Chouaid C, Agulnik J, Goker E, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol*. 2013; 8(8):997-1003.
- Clarke H, Bonin RP, Orser BA, et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012; 115(2):428-442.
- Clayton JM, Hancock K, Parker S, et al. Sustaining hope when communicating with terminally ill patients and their families: a systematic review *Psychooncology*. 2008; 17(7):641-659.

- Cleeland C S. The Brief Pain Inventory User Guide; 2009.
- Cleeland CS, Farrar JT, Hausheer FH. Assessment of cancer-related neuropathy and neuropathic pain. *Oncologist*. 2010; 15 Suppl 2:13-18.
- Cleeland CS, Gonin R, Baez L, et al. Pain and treatment of pain in minority patients with cancer. The Eastern Cooperative Oncology Group Minority Outpatient Pain Study. *Ann Intern Med*. 1997; 127(9):813-816.
- Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al: Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994; 330:592-596.
- Cleeland CS, Janjan NA, Scott CB, et al. Cancer pain management by radiotherapists: a survey of radiation therapy oncology group physicians. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47(1):203-208.
- Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, et al: Assessing symptom distress in cancer patients: The M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000; 89: 1634-1646.
- Cleeland CS, Ryan KM. Pain Assessment: Global Use of The Brief Pain Inventory. *Annals Academy of Medicine* 1994;23; 129-138.
- Cleeland CS. The Impact of Pain on the Patient With Cancer. *Cancer* 1984; 54:2635-2641.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
- Conner-Spady BL, Cumming C, Nabholz JM, et al. A longitudinal prospective study of health-related quality of life in breast cancer patients following high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36(3):251-259.
- Coyne PJ, Wan W, Dodson P, et al. A trial of Scrambler therapy in the treatment of cancer pain syndromes and chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2013; 27(4):359-364.
- Cramarossa G, Chow E, Zhang L, et al. Predictive factors for overall quality of life in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2013; 21(6):1709-1716.
- Dalal S, Tanco K. C, Bruera E. State of Art or Managing Pain in Patients With Cancer. *The Cancer Journal* 2013; 19(5): 379-389.
- Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: Opioids switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med* 2011; 25(5):494- 503.

- Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer*. 1982; 50(9):1913-1918.
- Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009;(13); 331–338.
- Dawson J, Doll H, Fitzpatrick R, et al. The routine use of patient reported outcome measures in healthcare settings. *BMJ*. 2010; 340:c186.
- de Andrés Ares J, Cruces Prado LM, Canos Verdecho MA, et al. Validation of the Short Form of the Brief Pain Inventory (BPI-SF) in Spanish Patients with Non-Cancer-Related Pain. *Pain Pract*. 2015; 15(7):643-653.
- de Courcy JG. Interventional techniques for cancer pain management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011; 23(6):407-417.
- de Wit R, van Dam F, Abu-Saad HH, et al: Empirical comparison of commonly used measures to evaluate pain treatment in cancer patients with chronic pain. *J Clin Oncol* 1999; 17:1280-1287.
- Deandrea S, Montanari M, Moja L, et al: Prevalence of undertreatment in cancer pain: A review of published literature. *Ann Oncol* 2008; 19:1985- 1991.
- Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA*. 1983; 249(6):751-757.
- Dev R, Parsons HA, Palla S, et al. Undocumented alcoholism and its correlation with tobacco and illegal drug use in advanced cancer patients. *Cancer*. 2011 117(19):4551-4556.
- Devlin NJ, Parkin D, Browne J. Patient-reported outcome measures in the NHS: new methods for analysing and reporting EQ-5D data. *Health Econ*. 2010; 19(8):886-905.
- Diouf M, Chibaudel B, Filleron T, et al. Could baseline health-related quality of life (QoL) predict overall survival in metastatic colorectal cancer? The results of the GERCOR OPTIMOX 1 study. *Health Qual Life Outcomes*. 2014; 12:69.
- Diz Dios P, Seoane Lestón J. Oral cancer pain. *Oral Oncology* 2010; 46: 448–451.
- Djan R, Penington A. A systematic review of questionnaires to measure the impact of appearance on quality of life for head and neck cancer patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013; 66(5):647-659.
- Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997; 35(11):1095-1108.

- Donald GK, Tobin I, Stringer J. Evaluation of acupuncture in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Acupunct Med.* 2011 Sep; 29(3):230-233.
- Durand JP, Deplanque G, Montheil V, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol.* 2012; 23(1):200-205.
- Dworkin R H, Turk D C, Wyrwich K W, et al. Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations. *J Pain* 2008; 9(2):105-121.
- Efficace F, Bottomley A, Smit EF, et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol.* 2006; 17(11):1698-1704.
- Efficace F, Feuerstein M, Fayers P, et al. Patient-reported outcomes in randomised controlled trials of prostate cancer: methodological quality and impact on clinical decision making. *Eur Urol.* 2014; 66(3):416-427.
- Eisenberg E, Carr DB, Chalmers TC. Neurolytic celiac plexus block for treatment of cancer pain: a meta-analysis. *Anesth Analg.* 1995; 80(2):290-295.
- Epstein J.B, Hong C, Logan R. M et al. A systematic review of orofacial pain in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010; 18:1023–1031.
- Epstein J.B, Thariat J, Bensadoun J, et al. Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy From Cancer Treatment to Survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:400–422.
- Ervin CM, Fenhel S, Carson RT, et al. Selecting Chronic Constipation (CC) Clinical Trials Endpoints: Incorporating the Patient's Voice. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Meeting. Atlanta, GA; 2010, May 15-19.
- Esch AT, Esch A, Knorr JL, et al. Long-term ambulatory continuous nerve blocks for terminally ill patients: a case series. *Pain Med.* 2010; 11(8):1299-1302.
- Escobar Álvarez Y, Rodríguez Sánchez CA, Caballero Martínez F et al. Professional survey on knowledge and clinical patterns of pain management in Spanish medical oncology. *Clin Transl Oncol.* 2010; 12(12):819-824.
- Escobar Y, Domine M, Contreras J, et al. Linguistic adaptation and validation of the Spanish version of the Memorial Pain Assessment Card (MPAC). *Clin Transl Oncol.* 2009; 11(6):376-381.

- Esin E, Yalcin S. Neuropathic cancer pain: What we are dealing with? How to manage it? *Onco Targets Ther.* 2014; 7:599-618.
- Esnaola NF, Cantor SB, Johnson ML, et al. Pain and quality of life after treatment in patients with locally recurrent rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20(21):4361-4367.
- Fainsinger RL, Fairchild A, Nekolaichuk C, et al. Is pain intensity a predictor of the complexity of cancer pain management? *J Clin Oncol.* 2009; 27(4):585-590.
- Fainsinger RL, Nekolaichuk C, Lawlor P, et al. An international multicentre validation study of a pain classification system for cancer patients. *Eur J Cancer.* 2010; 46(16):2896-2904.
- Fainsinger RL, Nekolaichuk CL, Lawor PG et al. A Multicenter Study of the Revised Edmonton Staging System for Classifying Cancer Pain in Advanced Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage.* 2005; 29(3):224-237.
- Fairchild A. Under-treatment of cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010; 4(1):11-15.
- Fallón M, Hopkins PJ, Calvin LA, et al. Randomized Double-Blind Trial of Pregabalin Versus Placebo in Conjunction With Palliative Radiotherapy for Cancer-Induced Bone Pain. *J Clin Oncol.* 2016; 34(6):550-556.
- Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth.* 2013; 111(1):105-111.
- Fallon MT. Constipation in cancer patients: prevalence, pathogenesis, and cost-related issues. *European Journal of pain* 1999; 3 (Suppl. A): 3-7.
- Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, et al. Health-related quality of life in colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2013; 15(5):e215-222.
- Färkkilä N, Torvinen S, Roine RP, et al. Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease. *Qual Life Res.* 2014; 23(4):1387-1394.
- Farquhar-Smith P. Chemotherapy-induced neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2011; 5(1):1-7.
- Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; (94): 149–158.
- Feldstain A, Tomei C, Bélanger M, et al. Screening for distress in patients with cancer: methodologic considerations. *Curr Oncol.* 2014; 21(2):e330-333.

- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49(6):1374-1403.
- Ferreira K, Kimura M, Texeira MJ, et al. Impact of Cancer-Related Symptom Synergisms on Health-Related Quality of Life and Performance Status. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35:604-616.
- Finnegan C, Saravanakumar K, Sharma M et al. The role of epidural phenol in cancer patients at the end of life. *Palliative Medicine* 2008; 22: 777–778.
- Fisch M. J, Lee J-W, Weiss M et al. Prospective, Observational Study of Pain and Analgesic Prescribing in Medical Oncology Outpatients with Breast, Colorectal, Lung, or Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:1980-1988.
- Foley KM. Pain syndromes in patients with cancer. In: Bonica JJ, Ventafridda V, eds. *Advances in Pain Research and Therapy*, vol.2. New York: Raven Press, 1979; 59-75.
- Foley KM. Clinical assessment of cancer pain. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1982; 74:91-96.
- Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current Medical Research and Opinion*; 2006; 22 (10): 1911-1920.
- Garassino MC, Piva S, La Verde N, et al. Randomised phase II trial (NCT00637975) evaluating activity and toxicity of two different escalating strategies for pregabalin and oxycodone combination therapy for neuropathic pain in cancer patients. *PLoS One*. 2013; 8(4):e59981.
- García de Paredes M, del Moral González F, Martínez del Prado P, et al. First evidence of oncologic neuropathic pain prevalence after screening 8615 cancer patients. Results of the On study. *Ann Oncol*, 2011; 22: 924–930.
- Garcia MK, McQuade J, Haddad R, et al. Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. *J Clin Oncol*. 2013; 31(7):952-960.
- Garzón-Rodríguez C, Lyras L, Gayoso LO, et al. Cancer-related neuropathic pain in outpatient oncology clinics: a European survey. *BMC Palliat Care*. 2013; 12(1):41.
- Gestein Y, Vainio A, Pegurier AM. Long-term intrathecal infusion of morphine in the home care of patients with advanced cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 12-17.
- Ginsburg ML, Quirt C, Ginsburg AD, et al. Psychiatric illness and psychosocial concerns of patients with newly diagnosed lung cancer. *CMAJ*. 1995 Mar 1; 152(5):701-708.

- Gordon HS, Street RL Jr, Sharf BF, et al: Racial differences in doctors' information-giving and patients' participation. *Cancer* 2006; 107:1313-1320.
- Gordon HS, Street RL Jr, Sharf BF, et al: Racial differences in trust and lung cancer patients' perceptions of physician communication. *J Clin Oncol* 2006; 24:904-909.
- Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M, et al. The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest.* 2005; 23(2):182-190.
- Greco MT, Roberto A, Corli O, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014 20; 32(36):4149-4154.
- Greenwald HP, Bonica JJ, Bergner M. The prevalence of pain in four cancers. *Cancer.* 1987; 60(10):2563-2569.
- Griffin-Sobel JP. Symptom management of advanced colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2006; 15(1):213-222.
- Grond S, Zech D, Diefenbach C, et al. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain.* 1996; 64(1):107-114.
- Hanks GW, de Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84(5):587-593.
- Hanna M. The effects of liver impairment on opioids used to relieve pain in cancer patients. *Palliat Med* 2011; 25(5):604-605.
- Hardy J, Quinn S, Fazekas B, et al. Can the LANSS scale be used to classify pain in chronic cancer pain trials? *Support Care Cancer.* 2013; 21(12):3387-3391.
- Hartsell WF, Scott C B, Watkins Bruner D, et al. Randomized Trial of Short- Versus Long-Course Radiotherapy for Palliation of Painful Bone Metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:798-804.
- Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQoL-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria* 2001; 28(6): 425-429.
- Hird A E, Chow E, Eherlich L, et al. Rapid Improvement in Pain and Functional Level in a Patient with Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *J Palliat Med* 2008; 11:1156-1161.

- Hølen JC, Lydersen S, Klepstad P, et al. The Brief Pain Inventory: pain's interference with functions is different in cancer pain compared with noncancer chronic pain. *Clin J Pain*. 2008; 24(3):219-225.
- Holland JC, Morrow GR, Schmale A, et al. A randomized clinical trial of alprazolam versus progressive muscle relaxation in cancer patients with anxiety and depressive symptoms. *J Clin Oncol*. 1991; 9(6):1004-1111.
- Hopkins KG, Rosenzweig M. Post-thoracotomy pain syndrome: assessment and intervention. *Clin J Oncol Nurs*. 2012; 16(4):365-370.
- Hui D, Morgado M, Vidal M, et al. Dyspnea in hospitalized advanced cancer patients: subjective and physiologic correlates. *J Palliat Med*. 2013; 16(3):274-280.
- Hurlow A, Bennett MI, Robb KA, et al. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 14; (3):CD006276.
- Hwang SS, Chang VT, Fairclough DL, et al. Development of a cancer pain prognostic scale. *J Pain Symptom Manage*. 2002; 24(4):366-378.
- Induru RR, Walsh D. Cancer-related insomnia. *Am J Hosp Palliat Care*. 2014; 31(7):777-785.
- Iranikhan M, Pharm D, Wilborn T.W, et al. Denosumab for the Prevention of Skeletal-Related Events in Patients with Bone Metastasis from Solid Tumor. *Pharmacotherapy* 2012; 32(3):274-284.
- Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*. 1989; 10(4):407-415.
- Jage J. Opioid tolerance and dependence -- do they matter? *Eur J Pain*. 2005 9(2):157-162.
- Jansen L, Koch L, Brenner H, et al. Quality of life among long-term (≥5 years) colorectal cancer survivors--systematic review. *Eur J Cancer*. 2010; 46(16):2879-2888.
- Jost L, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010; 21 Suppl 5:v257-260.
- Kaasa S, Malt U, Hagen S, et al. Psychological distress in cancer patients with advanced disease. *Radiother Oncol*. 1993; 27(3):193-197.
- Karnofsky DA, Abelman WH, Graver LF, et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948; 1: 634-656.

- Kautio AL, Haanpää M, Leminen A, et al. Amitriptyline in the prevention of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Anticancer Res.* 2009; 29(7):2601-2606.
- Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage.* 2008; 35(1):31-39.
- Keenan AM, McKenna S P, Dowars L C, et al. Development and Validation of a Needs-Based Quality of Life Instrument for Osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:841-848.
- Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage.* 2007 ; 34(2):183-189.
- Kim S H, Son B H, Hwang, et al. Fatigue and Depression in Disease-Free Breast Cancer Survivors: Prevalence, Correlates, and Association with Quality of Life. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35:644-655.
- King S, Forbes K, Hanks GW et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe pain and renal impairment: A European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25(5):525-552.
- King SJ, Reid C, Forbes K, et al. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med.* 2011; 25(5):454-470.
- Klepstad P, Kaasa S, Cherny N, et al. Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. *Palliat Med.* 2005; 19(6):477-484.
- Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage.* 2009; 38(3):426-439.
- Knudsen AK, Aass N, Fainsinger R, et al. Classification of pain in cancer patients--a systematic literature review. *Palliat Med.* 2009; 23(4):295-308.
- Knudsen AK, Brunelli C, Klepstad P, et al. Which domains should be included in a cancer pain classification system? Analyses of longitudinal data. *Pain.* 2012; 153(3):696-703.
- Koyyalagunta D, Burton AW, Toro MP, et al. Opioid abuse in cancer pain: report of two cases and presentation of an algorithm of multidisciplinary care. *Pain Physician.* 2011; 14(4):E361-371.

- Kroenke K, Theobald D, Wu J, et al. Comparative responsiveness of pain measures in cancer patients. *J Pain*. 2012; 13(8):764-772.
- Kroenke K, Zhong X, Theobald D, et al: Somatic symptoms in patients with cancer experiencing pain or depression: Prevalence, disability, and health care use. *Arch Intern Med* 2010; 170:1686-1694.
- Kroll CE, Scharzt B, Gonzalez-Fernandez M, et al. Factors associated with outcome after superior hypogastric plexus neurolysis in cancer patients. *Clin J Pain*. 2014; 30(1):55-62.
- Kurita G. P, Kaasa S, Sjogren P. Spinal opioids in adult patients with cancer pain: A systematic review: A European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) Opioids Guidelines Project. *Palliat Med* 2011; 25(5):560-577.
- Langendijk JA, Aaronson NK, de Jong JM, et al. Prospective study on quality of life before and after radical radiotherapy in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19(8):2123-2133.
- Lasch K, Greenhill A, Wilkes G, et al. Why study pain? A qualitative analysis of medical and nursing faculty and students' knowledge of and attitudes to cancer pain management. *J Palliat Med*. 2002; 5(1):57-71.
- Lathan CS, Cronin A, Tucker-Seeley R, et al. Association of Financial Strain With Symptom Burden and Quality of Life for Patients With Lung or Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(15):1732-1740.
- Lausand E A, Sprangers M AG, Bjordal K, et al. Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: A multicentre European study. *Health Qual Life Outcomes* 201; 8:104.
- Lavoie Smith EM, Cohen JA, Pett MA, et al. The validity of neuropathy and neuropathic pain measures in patients with cancer receiving taxanes and platinum. *Oncol Nurs Forum*. 2011; 38(2):133-142.
- Lemay K, Wilson KG, Buenger U, et al. Fear of pain in patients with advanced cancer or in patients with chronic non cancer pain. *Clin J Pain*. 2011; 27(2):116-124.
- Levinson W, Kaplan C, Williams G, et al. What is an expert in medical interviewing? *J Gen Intern Med*. 1993;8(12):713.
- Levy MH, Chwistek M, Mehta RS. Management of chronic pain in cancer survivors. *Cancer J*. 2008; 14(6):401-409.

- Levy MH. Pharmacologic Treatment of Cancer Pain. N Engl J Med 1996; 335(15); 1124-1132.
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006; 130(5):1480-91. Erratum in: Gastroenterology. 2006; 131(2):688.
- Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. J Clin Oncol. 2011 10; 29(11):1472-1478.
- Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. Ann Intern Med. 2008 15; 148(2):147-159.
- Lowery AE, Starr T, Dhingra LK, et al. Frequency, characteristics, and correlates of pain in a pilot study of colorectal cancer survivors 1-10 years post-treatment. Pain Med 2013; 14(11):1673-1680.
- Lu L, Liao M, Zeng J, et al. Quality of reporting and its correlates among randomized controlled trials on acupuncture for cancer pain: application of the CONSORT 2010 Statement and STRICTA. Expert Rev Anticancer Ther 2013; 13(4):489-498.
- Lu W, Rosenthal DS. Acupuncture for cancer pain and related symptoms. Curr Pain Headache Rep. 2013; 17(3):321.
- Mañas A, Ciria JP, Fernández MC, et al. Post hoc analysis of pregabalin vs. non-pregabalin treatment in patients with cancer-related neuropathic pain: better pain relief, sleep and physical health. Clin Transl Oncol. 2011; 13(9):656-663.
- Marie N, Lockett T, Davidson PM, et al. Optimal patient education for cancer pain: a systematic review and theory-based meta-analysis. Support Care Cancer. 2013; 21(12):3529-3537.
- Marquis P, De La Loge C, Dubois D, et al. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. Scand J Gastroenterol. 2005; 40(5):540-551.
- Massie MJ, Gagnon P, Holland JC. Depression and suicide in patients with cancer. Pain Symptom Manage. 1994; 9(5):325-340.
- Massie MJ, Holland JC. The cancer patient with pain: psychiatric complications and their management. J Pain Symptom Manage. 1992;7(2):99-109.
- Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer. J Natl Cancer Inst Monogr. 2004;(32):57-71.

- Matsuoka H, Makimura C, Koyama A, et al. Pilot study of duloxetine for cancer patients with neuropathic pain non-responsive to pregabalin. *Anticancer Res.* 2012; 32(5):1805-1809.
- Mayrbäurl B, Giesinger JM, Burgstaller S, et al. Quality of life across chemotherapy lines in patients with advanced colorectal cancer: a prospective single-center observational study. *Support Care Cancer.* 2016; 24(2):667-674.
- McCarberg BH. The treatment of breakthrough pain. *Pain Med.* 2007; 8 Suppl 1:S8-13.
- McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk R et al. Management of Opioid Side Effects in Cancer-Related and Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review *The Journal of Pain* 2003; 4(5):231-256.
- McNicol E. Opioid side effects and their treatment in patients with chronic cancer and noncancer pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2008; 22(4):270-281.
- McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, et al. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD001793.
- McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, et al. WITHDRAWN: Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 22 (11):CD001793. doi: 10.1002/14651858.CD001793.pub2.
- Mehio A. K, Shah S. K. Alleviating Head and Neck Pain. *Otolaryngol Clin N Am* 2009; 42:143–159.
- Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997;69; 1-18.
- Mercadante S. Managing difficult pain conditions in the cancer patient. *Curr Pain Headache Rep.* 2014; 18(2):395.
- Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer.* 1999, 15; 85(8):1849-1858.
- Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs.* 2012 22; 72(2):181-190.
- Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001; (93): 247-257.
- Miaskowski C, Dodd MJ, West C, et al. Lack of adherence with the analgesic regimen: a significant barrier to effective cancer pain management. *J Clin Oncol.* 2001; 19(23):4275-4279.

- Mikan F, Wada M, Yamada M, et al. The Association Between Pain and Quality of Life for Patients With Cancer in an Outpatient Clinic, an Inpatient Oncology Ward, and Inpatient Palliative Care Units. *Am J Hosp Palliat Care*. 2016. pii: 1049909116630266.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe 2013: Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Observatorio español de la droga y las toxicomanías. Madrid, 2013. Disponible en: <http://www.pnsd.msssi.gob.es>
- Minton O, Higginson IJ. Electroacupuncture as an adjunctive treatment to control neuropathic pain in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2007; 33(2):115-117.
- Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, et al. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012; 29(3):177-182.
- Mitera G, Fairchild A, DeAngelis C, et al: A multicenter assessment of the adequacy of cancer pain treatment using the pain management index. *J Palliat Med* 2010; 13:589-593.
- Mohan A, Singh P, Kumar S, et al. Effect of change in symptoms, respiratory status, nutritional profile and quality of life on response to treatment for advanced non-small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008; 9(4):557-562.
- Moinpour CM. Measuring quality of life: an emerging science. *Semin Oncol*. 1994; 21(5 Suppl 10):48-60.
- Molassiotis A, Brearley S, Saunders M, et al. Effectiveness of a home care nursing program in the symptom management of patients with colorectal and breast cancer receiving oral chemotherapy: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27(36):6191-6198.
- Montazeri A, Milroy R, Hole D, et al. Quality of life in lung cancer patients: as an important prognostic factor. *Lung Cancer*. 2001; 31(2-3):233-240.
- Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes*. 2009 23; 7:102.
- Moore RD, Bone LR, Geller G, et al. Prevalence, detection, and treatment of alcoholism in hospitalized patients. *JAMA*. 1989 20; 261(3):403-407.

- Moro-Valdezate D, Buch-Villa E, Peiró S, et al. Factors associated with health-related quality of life in a cohort of Spanish breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2014; 21(4):442-452.
- Movsas B. Quality of life in oncology trials: a clinical guide. *Semin Radiat Oncol*. 2003; 13(3):235-247.
- Mulvey MR, Rolke R, Klepstad P, et al. Confirming neuropathic pain in cancer patients: applying the NeuPSIG grading system in clinical practice and clinical research. *Pain*. 2014; 155(5):859-863.
- Murphy BA. Advances in quality of life and symptom management for head and neck cancer patients. *Curr Opin Oncol*. 2009;21(3):242-247.
- Mustafa M, Carson-Stevens A, Gillespie D, et al. Psychological interventions for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 4;6:CD004253.
- Myers J, Chan V, Jarvis V, et al. Intraspinal techniques for pain management in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2010; 18(2):137-149.
- Nabal M, Librada S, Redondo MJ et al. The role of paracetamol and nonesteroideal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Palliat Med* 2011;25(5):305-312.
- Nackley AG, Diatchenko L. Assessing potential functionality of catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms associated with pain sensitivity and temporomandibular joint disorders. *Methods Mol Biol*. 2010; 617:375-393.
- Nekolaichuk C, Watanabe S, Beamunt C. The Edmonton Symptom Assessment System: a 15-year retrospective review of validation studies (1991-2006). *Palliat Med* 2008; 22:111-122.
- Nekolaichuk CL, Fainsinger RL, Aass N, et al. The Edmonton Classification System for Cancer Pain: comparison of pain classification features and pain intensity across diverse palliative care settings in eight countries. *J Palliat Med*. 2013; 16(5):516-523.
- Nekolaichuk CL, Fainsinger RL, Lawlor PG. A validation study of pain classification system for advanced cancer patients using content experts: the Edmonton Classification System for Cancer Pain. *Palliative Medicine* 2005; 19:466-476.
- Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art No.: CD003971.DOI:10.1002/14651858. CD003971.pub3.

- O'Connor PG, Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. N Engl J Med. 1998 26;338(9):592-602.
- Ojo B, Genden EM, Teng MS, et al. A systematic review of head and neck cancer quality of life assessment instruments. Oral Oncol. 2012;48(10):923-937.
- Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5:649-655..
- Okie S: A flood of opioids, a rising tide of deaths. N Engl J Med 2010; 363:1981-1985.
- Oldenmenger WH, Sillevs Smitt PA, van Dooren S, et al. A systematic review on barriers hindering adequate cancer pain management and interventions to reduce them: a critical appraisal. Eur J Cancer. 2009; 45(8):1370-1380.
- Olsen K.D, Creagan E.T. Pain Management in Advanced Carcinoma of the Head and Neck. Am J Otolaryngol 1991; 12:154-160.
- Osoba D. Health-related quality of life and cancer clinical trials. Ther Adv Med Oncol. 2011; 3(2):57-71.
- Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. CA Cancer J Clin. 2011; 61(3):157-182.
- Paley CA, Johnson MI, Tashani OA, et al. Acupuncture for cancer pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (10):CD007753.
- Panchal S J, Müller-Schwefe P, Wurzelmann J I. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. Int J Clin Pract 2007; 61(7): 1181-1187.
- Pappagallo M. Incidence, Prevalence and Management of opioid Bowel Dysfunction. Am J Surg 2001; 182 Suppl:11S-18S.
- Payne R. Recognition and diagnosis of breakthrough pain. Pain Med. 2007; 8 Suppl 1:S3-S7.
- Piano V, Lanteri-Minet M, Steegers M, et al. A case vignette study to assess the knowledge of pain physicians of neuropathic cancer pain: room for improvement. Pain Physician. 2013; 16(6):E779-788.
- Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, et al. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007; 25(5):365-384.
- Pigni A, Brunell C, Gibbins J, et al. Content development for EUROPEAN GUIDELINES on the use of opioids for cancer pain: a systematic review and Expert Consensus Study. Minerva Anesthesiol 2010;76:833-843

- Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. *Palliat Med.* 2011; 25(5):471-477.
- Plancarte R, Guajardo-Rosas J, Reyes-Chiquete D, et al. Management of chronic upper abdominal pain in cancer: transdiscal blockade of the splanchnic nerves. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35(6):500-506.
- Poghosyan H, Sheldon LK, Leveille SG, et al. Health-related quality of life after surgical treatment in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer.* 2013;81(1):11-26.
- Porta-Sales J, Nabal-Vicuna M, Vallano A, et al. Have We Improved Pain Control in Cancer Patients? A Multicenter Study of Ambulatory and Hospitalized Cancer Patients. *J Palliat Med.* 2015; 18(11):923-932.
- Portenoy RK, Bruns D, Shoemaker B, et al. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer pain and noncancer pain, part 1: prevalence and characteristics. *J Opioid Manag.* 2010; 6(2):97-108.
- Portenoy RK, Bruns D, Shoemaker B, et al. Breakthrough pain in community-dwelling patients with cancer pain and noncancer pain, part 2: impact on function, mood, and quality of life. *J Opioid Manag.* 2010; 6(2):109-116.
- Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain.* 1990; 41(3):273-281.
- Portenoy RK, Miransky J, Thaler HT, et al. Pain in ambulatory patients with lung or colon cancer. Prevalence, characteristics, and effect. *Cancer.* 1992 15; 70(6):1616-1624.
- Posternak V, Dunn LB, Dhruva A, et al. Differences in demographic, clinical, and symptom characteristics and quality of life outcomes among oncology patients with different types of pain. *Pain.* 2016;157(4):892-900.
- Potter J, Higginson IJ. Pain experienced by lung cancer patients: a review of prevalence, causes and pathophysiology. *Lung Cancer* 2004; 43: 247-257
- Poulin C, Webster I, Single E. Alcohol disorders in Canada as indicated by the CAGE questionnaire. *CMAJ.* 1997 1; 157(11):1529-1535.
- Radbruch L, Trottenberg, Elsner F et al. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: An EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25(5):578-596.

- Raman S, DeAngelis C, Bruera E, et al. Does Pregabalin Still Have a Role in Treating Cancer-Induced Bone Pain? *J Clin Oncol*. 2016; 34(6):524-526.
- Raphael J, Ahmedzai S, Hester J, et al. Cancer pain: part 1: Pathophysiology; oncological, pharmacological, and psychological treatments: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Med*. 2010; 11(5):742-764.
- Raphael J, Hester J, Ahmedzai S et al. Cancer pain: part 2: physical, interventional and complimentary therapies; management in the community; acute, treatment-related and complex cancer pain: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Med*. 2010;11(6):872-896.
- Raptis E, Vadalouca A, Stavropoulou E, et al. Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. *Pain Pract*. 2014 14(1):32-42.
- Reed Thompson A. Opioids and Their Proper Use as Analgesics in the Management of Head and Neck Cancer Patients. *Am J Otolaryngol* 2000; 21:244-254.
- Reimann F, Cox JJ, Belfer I, et al. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 16; 107(11):5148-5153.
- Rentz A M, Yu R, Müller-Lissner S, et al. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ* 2009; 12(4):371-383.
- Ripamonti C.I, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann of Oncol* 2012; 23(Suppl 7) vii139-vii154.
- Ritva K, Pekka R, Harri S. Agreement between a generic and disease-specific quality-of-life instrument: The 15D and the SGRQ in asthmatic patients. *Qual Life Res* 2000; 9:997-1003.
- Romanus D, Kindler HL, Archer L, et al. Does health-related quality of life improve for advanced pancreatic cancer patients who respond to gemcitabine? Analysis of a randomized phase III trial of the cancer and leukemia group B (CALGB 80303). *J Pain Symptom Manage*. 2012; 43(2):205-217.
- Ronis DL, Duffy SA, Fowler KE, et al. Changes in quality of life over 1 year in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 134(3):241-248.

- Roqué I Figuls M, Martinez-Zapata MJ, Scott-Brown M, et al. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 6;(7):CD003347.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic Acid Versus Placebo in the Treatment of Skeletal Metastases in Patients With Lung Cancer and Other Solid Tumors: A Phase III, Double-Blind, Randomized Trial—The Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3150-3157.
- Roter D. The medical visit context of treatment decision-making and the therapeutic relationship. *Health Expect*. 2000;3(1):17-25.
- Running A, Seright T. Integrative oncology: managing cancer pain with complementary and alternative therapies. *Curr Pain Headache Rep*. 2012; 16(4):325-331.
- Sabino M A C, Mantyh P. W. Pathophysiology of Bone Cancer Pain. *J Suppor Oncol* 2005; 3(1):15-24.
- Sanson-Fisher R, Bailey LJ, Aranda S et al. Quality of life research: is there a difference in output between the major cancer types? *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010; 19(6):714-720.
- Sayed SI, Elmiyeh B, Rhys-Evans P, et al. Quality of life and outcomes research in head and neck cancer: a review of the state of the discipline and likely future directions. *Cancer Treat Rev*. 2009; 35(5):397-402.
- Schandelmaier S, Conen K, von Elm E, et al. Planning and reporting of quality-of-life outcomes in cancer trials. *Ann Oncol*. 2015; 26(9):1966-1973.
- Schlansky B, Hwang JH. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *J Gastroenterol*. 2009; 44 Suppl 19:44-52.
- Schug S, Pogatzki-Zahn E. Chronic pain after surgery or injury. *Pain – Clin Updates* 2011; 19(1):1–5.
- Schug SA, Morgan J. Treatment of cancer pain: special considerations in patients with renal disease. *Am J Cancer* 2004; 3(4):247–256.
- Scott-Brown M, Miah A, Harrington K, et al. Evidence-based review: quality of life following head and neck intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2010;97(2):249-257.
- Shuman AG, Terrell JE, Light E, et al. Predictors of pain among patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 1; 138(12):1147-1154.

- Slappendel R, Simpson K, Dubois D, et al. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *Eur J Pain*. 2006; 10(3):209-217.
- Slatkin NE, Rhiner M. Phenol saddle blocks for intractable pain at end of life: report of four cases and literature review. *Am J Hosp Palliat Care*. 2003; 20(1):62-66.
- Smith EM, Bakitas MA, Homel P, et al. Preliminary assessment of a neuropathic pain treatment and referral algorithm for patients with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2011; 42(6):822-838.
- Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 3; 309(13):1359-1367.
- Smith H. A comprehensive review of rapid-onset opioids for breakthrough pain. *CNS Drugs*. 2012; 26(6):509-535.
- So WK, Chan RJ, Chan DN, et al. Quality-of-life among head and neck cancer survivors at one year after treatment--a systematic review. *Eur J Cancer*. 2012;48(15):2391-2408.
- Spiegel D, Bloom JR, Yalom I. Group support for patients with metastatic cancer. A randomized outcome study. *Arch Gen Psychiatry*. 1981; 38(5):527-533.
- Spiegel D, Bloom JR. Group therapy and hypnosis reduce metastatic breast carcinoma pain. *Psychosom Med*. 1983; 45(4):333-339.
- Stamer UM, Zhang L, Stüber F. Personalized therapy in pain management: where do we stand? *Pharmacogenomics*. 2010; 11(6):843-864.
- Stark D, Kiely M, Smith A, et al. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life. *J Clin Oncol*. 2002; 20(14):3137-3148.
- Stockler MR, Wilcken NR. Why is management of cancer pain still a problem? *J Clin Oncol*. 2012; 30(16):1907-1908.
- Stone P, Minton O. European Palliative Care Research collaborative pain guidelines. Central side effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus? *Palliat Med* 2011;25(5)431-441.
- Strasser F, Blum D, von Moos R, et al. The effect of real-time electronic monitoring of patient-reported symptoms and clinical syndromes in outpatient workflow of medical

- oncologists: E-MOSAIC, a multicenter cluster-randomized phase III study (SAKK 95/06). *Ann Oncol*. 2016; 27(2):324-332.
- Street RL Jr, Gordon H, Haidet P: Physicians' communication and perceptions of patients: Is it how they look, how they talk, or is it just the doctor? *Soc Sci Med* 2007;65:586-598.
 - Sun L, Yu S. Efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Oncol*. 2013; 36(4):399-403.
 - Sun V, Borneman T, Koczywas M, et al. Quality of life and barriers to symptom management in colon cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2012; 16(3):276-280.
 - Sun V, Borneman T, Piper B, et al: Barriers to pain assessment and management in cancer survivorship. *J Cancer Surviv* 2008; 2:65-71.
 - Surbone A: Cultural competence in oncology: Where do we stand? *Ann Oncol* 2010; 21:3-5.
 - Swarm RA, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al. National Comprehensive Cancer Network. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(8):992-1022.
 - Swarm RA. The management of pain in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013; 11(5 Suppl):702-704.
 - Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al: Early palliative care for patients with metastatic non small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:733-742.
 - Terrell JE, Ronis DL, Fowler KE, et al. Clinical predictors of quality of life in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130(4):401-408.
 - Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2007 ;34(1):94-104.
 - The Brief Pain Inventory: User Guide. Charles S. Cleeland, PhD. © 2009 Charles S. Cleeland.
 - Theriault R L, Theriault R L. Biology of Bone Metastases. *Cancer Control* 2012; 19(2):92-101.
 - Timmerman H, Heemstra I, Schalkwijk A, et al. Assessment of neuropathic pain in patients with cancer: the interobserver reliability. An observational study in daily practice. *Pain Physician*. 2013; 16(6):569-580.
 - Todd KH, Samaroo N, Hoffman JR: Ethnicity as a risk factor for inadequate emergency department analgesia. *JAMA* 1993; 269:1537-1539.

- Traa MJ, De Vries J, Roukema JA, et al. Sexual (dys)function and the quality of sexual life in patients with colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol.* 2012; 23(1):19-27.
- Tribius S, Bergelt C. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treat Rev.* 2011;37(7):511-519.
- Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, et al. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics.* 2001; 19(8):855-863.
- Trotti A, Lisa A, Bellm L.A, Epstein J.B, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review *Radiotherapy and Oncology* 2003; 66:253–262.
- Twycross R, Harcourt J, Bergl S. A Survey of Pain in Patients with Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symphon Mangement* 1996: 12; 273-282.
- Ueberall M.A., Mueller-Schwefe G. Opioid-induced constipation – a frequent and distressing side effect in daily practice affecting oral and transdermal opioid applications. *European Journal of Pain* 2006, Vol 10 (suppl S1) Abstracts, 5th EFIC Congress.
- Uronis HE, Shelby RA, Currow DC et al. Assessment of the psychometric properties of an English version of the cancer dyspnea scale in people with advanced lung cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2012; (5):741-749.
- Vadalouca A, Moka E, Argyra E, et al. Opioid rotation in patients with cancer: a review of the current literature. *J Opioid Manag* 2008; 4(4):213–250.
- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al: Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18:1437-1449.
- Vardy J, Tannock IF. Quality of cancer care. *Ann Oncol.* 2004;15(7):1001-1006.
- Vassiliou V, Kardamakis D. The Management of Metastatic Bone Disease with the Combination of Biphosphonates and Radiotherapy: from Theory to Clinical Practice. *Anticancer Agents Med Chem* 2009; 9:326-335.
- Vecht C. J. Cancer pain: a neurological perspective. *Curr Opin Neurol* 2000; 13:649-653.

- Velázquez Rivera I, García Escobar M, Moya Riera JJ, et al. Changes in Quality of Life after 3 months of Usual Care in a Large Sample of Patients with Noncancer Pain: The "QOL: Quality of Life and Pain" Study. *Pain Pract.* 2015; 15(7):633-642.
- Velikova G, Stark D, Selby P. Quality of life instruments in oncology. *Eur J Cancer.* 1999; 35(11):1571-1580.
- Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, et al: A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59:850-856.
- Verhaak PF, Kerssens JJ, Dekker J, et al. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain.* 1998; 77(3):231-239.
- Vickers A. J, Cronin A. M, Maschino A. C et al. Acupuncture for Chronic Pain. Individual Patient Data Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2012; 172(19):1444-1453.
- Vodermaier A, Linden W, Siu C. Screening for emotional distress in cancer patients: a systematic review of assessment instruments. *J Natl Cancer Inst.* 2009 4; 101(21):1464-1488.
- Von Roenn JH, Cleeland CS, Gonin R, et al: Physician attitudes and practice in cancer pain management: A survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Intern Med* 1993; 119:121-126.
- Vyssoki B, Gleiss A, Rockett IR, et al. Suicide among 915,303 Austrian cancer patients: who is at risk? *J Affect Disord.* 2015; 1; 175:287-291.
- Walter C, Lötsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment. *Pain.* 2009; 146(3):270-275.
- Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res.* 2005; 14(6):1523-1532.
- Ward S, Donovan HS, Owen B, et al. An individualized intervention to overcome patient-related barriers to pain management in women with gynecologic cancers. *Res Nurs Health.* 2000;23(5):393-405.
- Ward S, Donovan HS, Owen B, et al. An individualized intervention to overcome patient-related barriers to pain management in women with gynecologic cancers. *Res Nurs Health.* 2000;23(5):393-405.
- Ward SE, Goldberg N, Miller-McCauley V, et al. Patient-related barriers to management of cancer pain. *Pain.* 1993; 52(3):319-324.
- Whynes DK. Responsiveness of the EQ-5D to HADS-identified anxiety and depression. *J Eval Clin Pract.* 2009; 15(5):820-825.

- Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 22; 4:CD003868. doi: 10.1002/14651858.CD003868.pub4.
- Wilcox RA, Owen H. Variable cytochrome P450 2D6 expression and metabolism of codeine and other opioid prodrugs: implications for the Australian anaesthetist. Anaesth Intensive Care. 2000; 28(6):611-619.
- Wolf SL, Barton DL, Qin R, et al. The relationship between numbness, tingling, and shooting/burning pain in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) as measured by the EORTC QLQ-CIPN20 instrument, N06CA. Support Care Cancer. 2012 20(3):625-632.
- Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD002068.
- World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed.; 1996. Geneva.
- Yan PZ, Butler PM, Kurowski D, et al. Beyond neuropathic pain: gabapentin use in cancer pain and perioperative pain. Clin J Pain. 2014; 30(7):613-629.
- Yang P, Cheville AL, Wampfler JA et al. Quality of life and symptom burden among long-term lung cancer survivors. J Thorac Oncol. 2012;7(1):64-70.
- Yang YH, Lin JK, Chen WS, et al. Duloxetine improves oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer: an open-label pilot study. Support Care Cancer. 2012; 20(7):1491-1497.
- Zech DF, Grond S, Lynch J, et al: Validation of the World Health Organization guidelines for cancer pain relief: A 10-year prospective study. Pain 1995; 63:65- 76.
- Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, et al. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. J Pain Symptom Manage. 2014; 47(4):772-785.
- Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomized controlled trial. Lancet 2014; 383:1721-1730.

10. Anexos

Anexo 1. ECOG PS y Escala de Karnofsky

ECOG PS	
ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
ECOG 4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
ECOG 5	Fallecido.

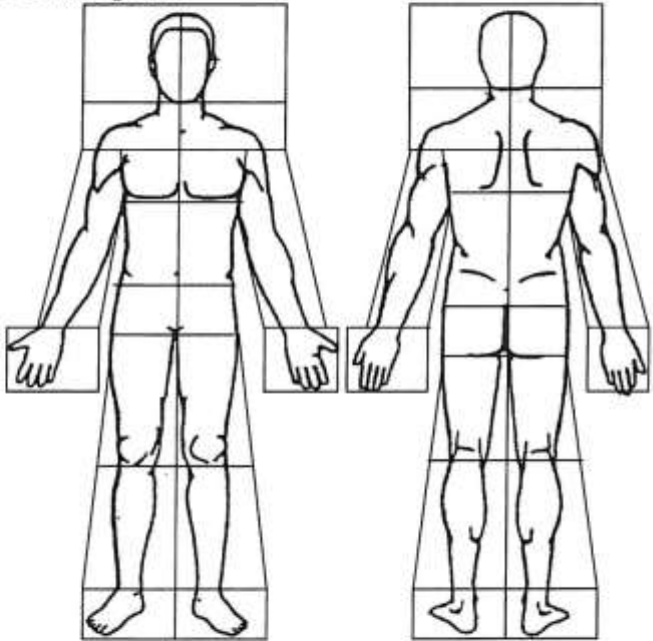
Adaptada de Oken et al, 1982

Escala de Karnofsky	
100	Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad.
90	Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo.
50	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.
40	Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día.
30	Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo.
20	Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.
10	Moribundo.
0	Fallecido.

Adaptada de Karnofsky et al, 1948

Anexo 2. Cuaderno de recogida de datos (CRD)

Estudio C2		Nº de centro 		Nº Participante 	
VISITA BASAL					
CARACTERIZACIÓN DEL PACIENTE					
Fecha de la visita		<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small;"> Día Mes Año </div>		ECOG 0 1 2 3 4	
Sexo: <input type="radio"/> Varón <input type="radio"/> Mujer		Edad: años		o Karnofsky %	
Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad oncológica		 <input type="radio"/> días <input type="radio"/> meses <input type="radio"/> años			
CRITERIOS DE SELECCIÓN					
Confirme que el paciente cumple los siguientes criterios de selección					
				No	Sí
Criterios de inclusión					
▪ Paciente con edad \geq de 18 años.				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
▪ Paciente con cáncer.				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
▪ Paciente con esperanza de vida \geq 3 meses				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
▪ Paciente con dolor moderado o severo (EVA \geq 4).				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
▪ Pacientes que en el momento de su inclusión en el estudio, presenten por primera vez dolor, desde el inicio de su seguimiento en el servicio de oncología.				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
▪ Paciente que otorgue su consentimiento informado por escrito				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Criterios de exclusión					
▪ Paciente con trastorno psiquiátrico o neurológico que en opinión del investigador pueda afectar su participación en el estudio.				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO					
<input type="radio"/> Mama	<input type="radio"/> Riñón	<input type="radio"/> Colón y/o recto	<input type="radio"/> Útero	<input type="radio"/> Linfoma no Hodgkin	
<input type="radio"/> Pulmón	<input type="radio"/> Próstata	<input type="radio"/> Vejiga	<input type="radio"/> Ovario	<input type="radio"/> Linfoma Hodgkin	
<input type="radio"/> Tiroides	<input type="radio"/> Gástrico	<input type="radio"/> Páncreas	<input type="radio"/> Cabeza y cuello	<input type="radio"/> Origen desconocido	
<input type="radio"/> Hígado	<input type="radio"/> Melanoma	<input type="radio"/> Sarcoma	<input type="radio"/> Esófago	<input type="radio"/> Otros, _____	
METÁSTASIS					
¿Metástasis? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí → <input type="checkbox"/> Hepáticas <input type="checkbox"/> Pulmonares <input type="checkbox"/> Cerebrales <input type="checkbox"/> Ganglionares					
<input type="checkbox"/> Pleurales <input type="checkbox"/> Peritoneales <input type="checkbox"/> Suprarrenales <input type="checkbox"/> Óseas <input type="checkbox"/> Otras, especificar _____					
QUIMIOTERAPIA					
¿Recibe y/o se prescribe algún tratamiento quimioterápico?					
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí → <input type="radio"/> Paliativo <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Curativo <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Línea de tto. <input type="radio"/> 1ª <input type="radio"/> 2ª <input type="radio"/> 3ª <input type="radio"/> >3ª					
RADIOTERAPIA					
¿Recibe y/o se prescribe radioterapia? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí → <input type="radio"/> Paliativa <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Curativo <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí					
SOPORTE (ANALGESIA / ANTIEMESIS / LAXANTES)					
¿Recibe y/o se prescribe analgesia? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>					
1º escalón	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>	2º escalón	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>	3º escalón	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>
Laxantes	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>	Antieméticos	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>	Agonistas/Antagonistas	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> 2

Estudio C2	Nº de centro 	Nº Participante
VISITA BASAL		
CARACTERIZACIÓN DEL DOLOR		
<p>Dolor secundario al: <input type="checkbox"/> Tumor 1º <input type="checkbox"/> Metástasis <input type="checkbox"/> tto. antineoplásico</p> <p style="margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> Otros no relacionados con el cáncer (marcar todos los que apliquen)</p>		
CUESTIONARIO BREVE PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR		
<p>1. Todos hemos tenido alguna vez dolor en nuestra vida (por ejemplo, dolor de cabeza, contusiones, dolores de dientes). ¿En la actualidad, ha sentido un dolor distinto a estos dolores comunes? O No O Sí</p> <p>2. Indique en el dibujo, con un lápiz, donde siente el dolor. Indique con una "X" la parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave.</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;">  </div> <p>3. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad máxima de dolor sentido en las últimas 24 horas.</p> <div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center; gap: 10px;"> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 80%; margin: 0 auto;"> Ningún dolor El peor dolor imaginable </div> <p>4. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad mínima de dolor sentido en las últimas 24 horas.</p> <div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center; gap: 10px;"> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 80%; margin: 0 auto;"> Ningún dolor El peor dolor imaginable </div> <p>5. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad media de dolor sentido en las últimas 24 horas.</p> <div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center; gap: 10px;"> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 80%; margin: 0 auto;"> Ningún dolor El peor dolor imaginable ³ </div>		

Estudio C2	Nº de centro 	Nº Participante
VISITA BASAL		
CUESTIONARIO BREVE PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR		
<p>6. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad de su dolor actual.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">(0)</div> <div style="text-align: center;">(1)</div> <div style="text-align: center;">(2)</div> <div style="text-align: center;">(3)</div> <div style="text-align: center;">(4)</div> <div style="text-align: center;">(5)</div> <div style="text-align: center;">(6)</div> <div style="text-align: center;">(7)</div> <div style="text-align: center;">(8)</div> <div style="text-align: center;">(9)</div> <div style="text-align: center;">(10)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> Ningún dolor El peor dolor imaginable </div>		
<p>7. ¿Qué tratamiento o medicación recibe para el dolor?</p> <hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin: 5px 0;"/>		
<p>8. En las últimas 24 horas, cuánto alivio ha sentido con el tratamiento o con el medicamento? Indique con un círculo el porcentaje que mejor se adapta a su alivio.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">(0%)</div> <div style="text-align: center;">(10%)</div> <div style="text-align: center;">(22%)</div> <div style="text-align: center;">(30%)</div> <div style="text-align: center;">(40%)</div> <div style="text-align: center;">(50%)</div> <div style="text-align: center;">(60%)</div> <div style="text-align: center;">(70%)</div> <div style="text-align: center;">(80%)</div> <div style="text-align: center;">(90%)</div> <div style="text-align: center;">(100%)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> Ningún alivio Alivio Total </div>		
<p>9. Haga un círculo alrededor del número que mejor describe la manera en que el dolor ha interferido, durante las últimas 24 horas, con su:</p>		
<p>A. Actividad en general</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">(0)</div> <div style="text-align: center;">(1)</div> <div style="text-align: center;">(2)</div> <div style="text-align: center;">(3)</div> <div style="text-align: center;">(4)</div> <div style="text-align: center;">(5)</div> <div style="text-align: center;">(6)</div> <div style="text-align: center;">(7)</div> <div style="text-align: center;">(8)</div> <div style="text-align: center;">(9)</div> <div style="text-align: center;">(10)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> No Interfiere Interfiere por completo </div>		
<p>B. Estado de ánimo</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">(0)</div> <div style="text-align: center;">(1)</div> <div style="text-align: center;">(2)</div> <div style="text-align: center;">(3)</div> <div style="text-align: center;">(4)</div> <div style="text-align: center;">(5)</div> <div style="text-align: center;">(6)</div> <div style="text-align: center;">(7)</div> <div style="text-align: center;">(8)</div> <div style="text-align: center;">(9)</div> <div style="text-align: center;">(10)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> No Interfiere Interfiere por completo </div>		
<p>C. Capacidad de caminar</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">(0)</div> <div style="text-align: center;">(1)</div> <div style="text-align: center;">(2)</div> <div style="text-align: center;">(3)</div> <div style="text-align: center;">(4)</div> <div style="text-align: center;">(5)</div> <div style="text-align: center;">(6)</div> <div style="text-align: center;">(7)</div> <div style="text-align: center;">(8)</div> <div style="text-align: center;">(9)</div> <div style="text-align: center;">(10)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> No Interfiere Interfiere por completo </div>		
<p>D. Trabajo normal (ya sea en casa o afuera)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">(0)</div> <div style="text-align: center;">(1)</div> <div style="text-align: center;">(2)</div> <div style="text-align: center;">(3)</div> <div style="text-align: center;">(4)</div> <div style="text-align: center;">(5)</div> <div style="text-align: center;">(6)</div> <div style="text-align: center;">(7)</div> <div style="text-align: center;">(8)</div> <div style="text-align: center;">(9)</div> <div style="text-align: center;">(10)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> No Interfiere Interfiere por completo </div>		
<p>E. Relaciones con otras personas</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">(0)</div> <div style="text-align: center;">(1)</div> <div style="text-align: center;">(2)</div> <div style="text-align: center;">(3)</div> <div style="text-align: center;">(4)</div> <div style="text-align: center;">(5)</div> <div style="text-align: center;">(6)</div> <div style="text-align: center;">(7)</div> <div style="text-align: center;">(8)</div> <div style="text-align: center;">(9)</div> <div style="text-align: center;">(10)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> No Interfiere Interfiere por completo </div>		
<p>F. Sueño</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">(0)</div> <div style="text-align: center;">(1)</div> <div style="text-align: center;">(2)</div> <div style="text-align: center;">(3)</div> <div style="text-align: center;">(4)</div> <div style="text-align: center;">(5)</div> <div style="text-align: center;">(6)</div> <div style="text-align: center;">(7)</div> <div style="text-align: center;">(8)</div> <div style="text-align: center;">(9)</div> <div style="text-align: center;">(10)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> No Interfiere Interfiere por completo </div>		
<p>G. Capacidad de diversión</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">(0)</div> <div style="text-align: center;">(1)</div> <div style="text-align: center;">(2)</div> <div style="text-align: center;">(3)</div> <div style="text-align: center;">(4)</div> <div style="text-align: center;">(5)</div> <div style="text-align: center;">(6)</div> <div style="text-align: center;">(7)</div> <div style="text-align: center;">(8)</div> <div style="text-align: center;">(9)</div> <div style="text-align: center;">(10)</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> No Interfiere Interfiere por completo </div>		

Estudio C2		Nº de centro 		Nº Participante 	
VISITA BASAL					
EDMONTON CLASSIFICATION SYSTEM FOR CANCER PAIN (ECS-CP)					
Dolor visceral, ósea, p. blandas		<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Sí		
Dolor neuropático, mixto o desconocido		<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Sí		
Dolor incidental		<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Sí		
Distrés emocional		<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Sí		
Escalada lenta de opioides		<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Sí		
Antecedentes de enolismo y/o adicción		<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Sí		
Estadio I Dolor visceral, ósea, p. blandas Dolor no incidental No distrés emocional Escalada lenta de opioides No antecedentes de enolismo y/o adicción			Estadio II Dolor neuropático, mixto o desconocido Dolor incidental Distrés emocional Incremento rápido dosis de opioides Antecedentes enolismo y/o adicción		
La existencia de 1 sólo factor del estadio II, clasifica al paciente con mal pronóstico					

Estudio C2	Nº de centro	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	Nº Participante	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>				
VISITA BASAL										
ÍNDICE DE FUNCIÓN INTESTINAL										
1. Facilidad de evacuación durante los 7 últimos días, según la evaluación del paciente										
0 = fácil / no difícil ; 100 = mucha dificultad			<input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/>							
<i>Pregunte al paciente: "Durante los últimos 7 días, ¿cómo calificaría su facilidad para hacer de vientre en una escala del 0 al 100, donde 0 = fácil o no difícil y 100 = muy difícil?"</i>										
2. Sensación de evacuación incompleta durante los 7 últimos días, según la evaluación del pac.										
0 = ninguna en absoluto; 100 = muy intensa			<input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/>							
<i>Pregunte al paciente: "Durante los 7 últimos días, ¿cómo calificaría la sensación de que la evacuación era incompleta en una escala del 0 al 100, donde 0 = ausencia de sensación de evacuación incompleta y 100 = una fuerte sensación de evacuación incompleta?"</i>										
3. Juicio personal del paciente con respecto al estreñimiento durante los 7 últimos días										
0 = ninguna en absoluto; 100 = muy intenso			<input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 30px;" type="text"/>							
<i>Pregunte al paciente: "Durante los 7 últimos días, ¿cómo calificaría su estreñimiento en una escala del 0 al 100, donde 0 =ninguno en absoluto y 100 = muy intenso?"</i>										
IMPACTO DE LA FUNCIÓN INTESTINAL EN LA CALIDAD DE VIDA										
¿Tiene el paciente problemas Gastrointestinales? O No O Sí → en caso afirmativo,										
¿Cómo impacta en su calidad de vida?										
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
Nada		Poco			Bastante			Mucho		Muchísimo
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA										
EVALUADA POR EL INVESTIGADOR										
Evalúe la calidad de vida del paciente en las últimas 24 horas?										
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
La peor imaginable									La mejor imaginable	
EVALUADA POR EL PACIENTE										
Evalúe su calidad de vida en las últimas 24 horas?										
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
La peor imaginable									La mejor imaginable	

Estudio C2	Nº de centro 	Nº Participante
-------------------	--	--

VISITA BASAL

EuroQoL – 5D

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY

Movilidad

No tengo problemas para caminar ☐ 1

Tengo algunos problemas para caminar ☐ 2

Tengo que estar en la cama ☐ 3

Cuidado Personal

No tengo problemas con el cuidado personal ☐ 1

Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme ☐ 2

Soy incapaz de lavarme o vestirme ☐ 3

Actividades Cotidianas (ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas ☐ 1

Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas ☐ 2

Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas ☐ 3

Dolor/Malestar

No tengo dolor ni malestar ☐ 1

Tengo moderado dolor o malestar ☐ 2

Tengo mucho dolor o malestar ☐ 3

Ansiedad/Depresión

No estoy ansioso ni deprimido ☐ 1

Estoy moderadamente ansioso o deprimido ☐ 2

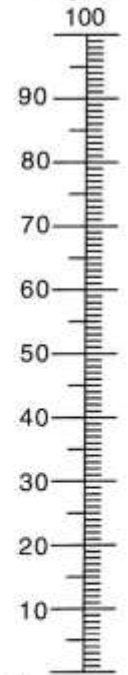
Estoy muy ansioso o deprimido ☐ 3

Valor del Termómetro EuroQoL: **cm**

Su estado de salud hoy

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse. Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

El mejor estado de salud imaginable



El peor estado de salud imaginable

Estudio C2		Nº de centro 		Nº Participante 	
VISITA MES 1					
Fecha de la visita 			ECOG 0 1 2 3 4 o Karnofsky %		
QUIMIOTERAPIA					
¿Recibe y/o se prescribe algún tratamiento quimioterápico? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí → Paliativo <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí Curativo <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí Línea de tto. <input type="radio"/> 1ª <input type="radio"/> 2ª <input type="radio"/> 3ª <input type="radio"/> >3ª					
RADIOTERAPIA					
¿Recibe y/o se prescribe radioterapia? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> → Paliativa <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Curativo <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí					
SOPORTE (ANALGESIA /ANTIEMESIS / LAXANTES)					
¿Recibe y/o se prescribe analgesia? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>					
1º escalón <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>		2º escalón <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>		3º escalón <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>	
Laxantes <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>		Antieméticos <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>		Agonistas/Antagonistas <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>	
ÍNDICE DE FUNCIÓN INTESTINAL					
1. Facilidad de evacuación durante los 7 últimos días, según la evaluación del paciente 0 = fácil / no difícil ; 100 = mucha dificultad 					
<i>Pregunte al paciente: "Durante los últimos 7 días, ¿cómo calificaría su facilidad para hacer de vientre en una escala del 0 al 100, donde 0 = fácil o no difícil y 100 = muy difícil?"</i>					
2. Sensación de evacuación incompleta durante los 7 últimos días, según la evaluación del pac. 0 = ninguna en absoluto; 100 = muy intensa 					
<i>Pregunte al paciente: "Durante los 7 últimos días, ¿cómo calificaría la sensación de que la evacuación era incompleta en una escala del 0 al 100, donde 0 = ausencia de sensación de evacuación incompleta y 100 = una fuerte sensación de evacuación incompleta?"</i>					
3. Juicio personal del paciente con respecto al estreñimiento durante los 7 últimos días 0 = ninguna en absoluto; 100 = muy intenso 					
<i>Pregunte al paciente: "Durante los 7 últimos días, ¿cómo calificaría su estreñimiento en una escala del 0 al 100, donde 0 =ninguno en absoluto y 100 = muy intenso?"</i>					
IMPACTO DE LA FUNCIÓN INTESTINAL EN LA CALIDAD DE VIDA					
¿Tiene el paciente problemas Gastrointestinales? <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí → en caso afirmativo, ¿Como impacta en su calidad de vida?					
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nada Poco Bastante Mucho Muchísimo					

Estudio C2	Nº de centro	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Nº Participante	<input type="text"/>	<input type="text"/>
-------------------	---------------------	----------------------	----------------------	------------------------	----------------------	----------------------

VISITA MES 1

CUESTIONARIO BREVE PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR

6. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad de su dolor **actual**.

☐ 0
 ☐ 1
 ☐ 2
 ☐ 3
 ☐ 4
 ☐ 5
 ☐ 6
 ☐ 7
 ☐ 8
 ☐ 9
 ☐ 10

Ningún dolor El peor dolor imaginable

7. ¿Qué tratamiento o medicación recibe para el dolor?.

8. En las últimas 24 horas, cuánto alivio ha sentido con el tratamiento o con el medicamento?
Indique con un círculo el porcentaje que mejor se adapta a su alivio.

☐ 0%
 ☐ 10%
 ☐ 22%
 ☐ 30%
 ☐ 40%
 ☐ 50%
 ☐ 60%
 ☐ 70%
 ☐ 80%
 ☐ 90%
 ☐ 100%

Ningún alivio Alivio Total

9. Haga un círculo alrededor del número que mejor describe la manera en que el dolor ha interferido, durante las últimas 24 horas, con su:

A. Actividad en general

☐ 0
 ☐ 1
 ☐ 2
 ☐ 3
 ☐ 4
 ☐ 5
 ☐ 6
 ☐ 7
 ☐ 8
 ☐ 9
 ☐ 10

No Interfiere Interfiere por completo

B. Estado de ánimo

☐ 0
 ☐ 1
 ☐ 2
 ☐ 3
 ☐ 4
 ☐ 5
 ☐ 6
 ☐ 7
 ☐ 8
 ☐ 9
 ☐ 10

No Interfiere Interfiere por completo

C. Capacidad de caminar

☐ 0
 ☐ 1
 ☐ 2
 ☐ 3
 ☐ 4
 ☐ 5
 ☐ 6
 ☐ 7
 ☐ 8
 ☐ 9
 ☐ 10

No Interfiere Interfiere por completo

D. Trabajo normal (ya sea en casa o afuera)

☐ 0
 ☐ 1
 ☐ 2
 ☐ 3
 ☐ 4
 ☐ 5
 ☐ 6
 ☐ 7
 ☐ 8
 ☐ 9
 ☐ 10

No Interfiere Interfiere por completo

E. Relaciones con otras personas

☐ 0
 ☐ 1
 ☐ 2
 ☐ 3
 ☐ 4
 ☐ 5
 ☐ 6
 ☐ 7
 ☐ 8
 ☐ 9
 ☐ 10

No Interfiere Interfiere por completo

F. Sueño

☐ 0
 ☐ 1
 ☐ 2
 ☐ 3
 ☐ 4
 ☐ 5
 ☐ 6
 ☐ 7
 ☐ 8
 ☐ 9
 ☐ 10

No Interfiere Interfiere por completo

G. Capacidad de diversión

☐ 0
 ☐ 1
 ☐ 2
 ☐ 3
 ☐ 4
 ☐ 5
 ☐ 6
 ☐ 7
 ☐ 8
 ☐ 9
 ☐ 10

No Interfiere Interfiere por completo

10

Estudio C2		Nº de centro 		Nº Participante 	
VISITA MES 3					
Fecha de la visita			ECOG		
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> </div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> </div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> </div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> </div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: 0.8em;"> Día Mes Año </div>			<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">0</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">1</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">2</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">3</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; display: flex; align-items: center; justify-content: center;">4</div> </div>		
			o Karnofsky %		
QUIMIOTERAPIA					
¿Recibe y/o se prescribe algún tratamiento quimioterápico?					
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí → Paliativo <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí Curativo <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí Línea de tto. <input type="radio"/> 1ª <input type="radio"/> 2ª <input type="radio"/> 3ª <input type="radio"/> >3ª					
RADIOTERAPIA					
¿Recibe y/o se prescribe radioterapia? No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> → Paliativa No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Curativo <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí					
SOPORTE (ANALGESIA /ANTIEMESIS / LAXANTES)					
¿Recibe y/o se prescribe analgesia? No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>					
1º escalón No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>		2º escalón No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>		3º escalón No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>	
Laxantes No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>		Antieméticos No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>		Agonistas/Antagonistas No <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/>	
EDMONTON CLASSIFICATION SYSTEM FOR CANCER PAIN (ECS-CP)					
Dolor visceral, ósea, p. blandas		<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí			
Dolor neuropático, mixto o desconocido		<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí			
Dolor incidental		<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí			
Distrés emocional		<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí			
Escalada lenta de opioides		<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí			
Antecedentes de enolismo y/o adicción		<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Sí			
Estadio I Dolor visceral, ósea, p. blandas Dolor no incidental No distrés emocional Escalada lenta de opioides No antecedentes de enolismo y/o adicción			Estadio II Dolor neuropático, mixto o desconocido Dolor incidental Distrés emocional Incremento rápido dosis de opioides Antecedentes enolismo y/o adicción		
La existencia de 1 sólo factor del estadio II, clasifica al paciente con mal pronóstico					

Estudio C2

Nº de centro

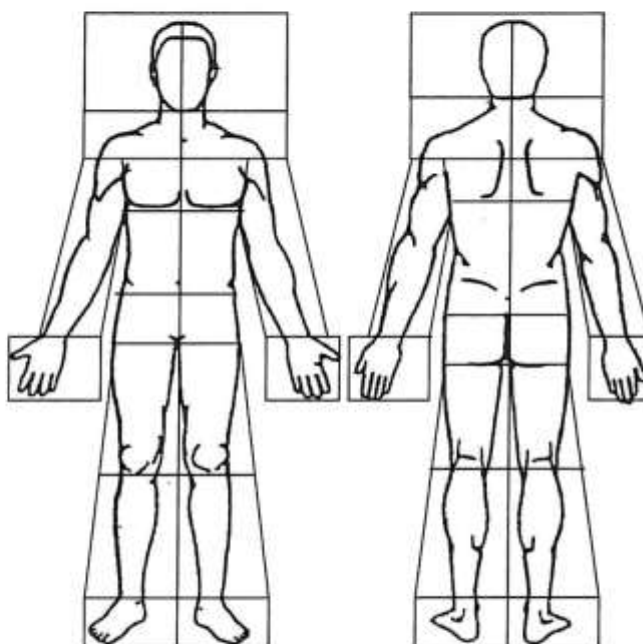
Nº Participante

VISITA MES 3

CUESTIONARIO BREVE PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR

1. Todos hemos tenido alguna vez dolor en nuestra vida (por ejemplo, dolor de cabeza, contusiones, dolores de dientes). ¿En la actualidad, ha sentido un dolor distinto a estos dolores comunes? O No O Sí

2. Indique en el dibujo, con un lápiz, donde siente el dolor. Indique con una "X" la parte del cuerpo en la cual el dolor es más grave.



3. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **máxima** de dolor sentido en las **últimas 24 horas**.

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
 Ningún dolor El peor dolor imaginable

4. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **mínima** de dolor sentido en las **últimas 24 horas**.

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
 Ningún dolor El peor dolor imaginable

5. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad **media** de dolor sentido en las **últimas 24 horas**.

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
 Ningún dolor El peor dolor imaginable

Estudio C2	Nº de centro 	Nº Participante
-------------------	--	--

VISITA MES 3

CUESTIONARIO BREVE PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR

6. Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad de su dolor **actual**.

☐ 0

☐ 1

☐ 2

☐ 3

☐ 4

☐ 5

☐ 6

☐ 7

☐ 8

☐ 9

☐ 10

Ningún dolor
El peor dolor imaginable

7. ¿Qué tratamiento o medicación recibe para el dolor?.

8. En las últimas 24 horas, cuánto alivio ha sentido con el tratamiento o con el medicamento? Indique con un círculo el porcentaje que mejor se adapta a su alivio.

☐ 0%

☐ 10%

☐ 22%

☐ 30%

☐ 40%

☐ 50%

☐ 60%

☐ 70%

☐ 80%

☐ 90%

☐ 100%

Ningún alivio
Alivio Total

9. Haga un círculo alrededor del número que mejor describe la manera en que el dolor ha interferido, durante las últimas 24 horas, con su:

A. Actividad en general

☐ 0

☐ 1

☐ 2

☐ 3

☐ 4

☐ 5

☐ 6

☐ 7

☐ 8

☐ 9

☐ 10

No Interfiere
Interfiere por completo

B. Estado de ánimo

☐ 0

☐ 1

☐ 2

☐ 3

☐ 4

☐ 5

☐ 6

☐ 7

☐ 8

☐ 9

☐ 10

No Interfiere
Interfiere por completo

C. Capacidad de caminar

☐ 0

☐ 1

☐ 2

☐ 3

☐ 4

☐ 5

☐ 6

☐ 7

☐ 8

☐ 9

☐ 10

No Interfiere
Interfiere por completo

D. Trabajo normal (ya sea en casa o afuera)

☐ 0

☐ 1

☐ 2

☐ 3

☐ 4

☐ 5

☐ 6

☐ 7

☐ 8

☐ 9

☐ 10

No Interfiere
Interfiere por completo

E. Relaciones con otras personas

☐ 0

☐ 1

☐ 2

☐ 3

☐ 4

☐ 5

☐ 6

☐ 7

☐ 8

☐ 9

☐ 10

No Interfiere
Interfiere por completo

F. Sueño

☐ 0

☐ 1

☐ 2

☐ 3

☐ 4

☐ 5

☐ 6

☐ 7

☐ 8

☐ 9

☐ 10

No Interfiere
Interfiere por completo

G. Capacidad de diversión

☐ 0

☐ 1

☐ 2

☐ 3

☐ 4

☐ 5

☐ 6

☐ 7

☐ 8

☐ 9

☐ 10

No Interfiere
Interfiere por completo

Estudio C2	Nº de centro 	Nº Participante
VISITA MES 1		
ÍNDICE DE FUNCIÓN INTESTINAL		
1. Facilidad de evacuación durante los 7 últimos días, según la evaluación del paciente <p>0 = fácil / no difícil ; 100 = mucha dificultad </p> <p><i>Pregunte al paciente: "Durante los últimos 7 días, ¿cómo calificaría su facilidad para hacer de vientre en una escala del 0 al 100, donde 0 = fácil o no difícil y 100 = muy difícil?"</i></p>		
2. Sensación de evacuación incompleta durante los 7 últimos días, según la evaluación del pac. <p>0 = ninguna en absoluto; 100 = muy intensa </p> <p><i>Pregunte al paciente: "Durante los 7 últimos días, ¿cómo calificaría la sensación de que la evacuación era incompleta en una escala del 0 al 100, donde 0 = ausencia de sensación de evacuación incompleta y 100 = una fuerte sensación de evacuación incompleta?"</i></p>		
3. Juicio personal del paciente con respecto al estreñimiento durante los 7 últimos días <p>0 = ninguna en absoluto; 100 = muy intenso </p> <p><i>Pregunte al paciente: "Durante los 7 últimos días, ¿cómo calificaría su estreñimiento en una escala del 0 al 100, donde 0 =ninguno en absoluto y 100 = muy intenso?"</i></p>		
IMPACTO DE LA FUNCIÓN INTESTINAL EN LA CALIDAD DE VIDA		
¿Tiene el paciente problemas Gastrointestinales? O No O Sí → en caso afirmativo, ¿Cómo impacta en su calidad de vida? <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;">(0) Nada</div> <div style="text-align: center;">(1)</div> <div style="text-align: center;">(2) Poco</div> <div style="text-align: center;">(3)</div> <div style="text-align: center;">(4)</div> <div style="text-align: center;">(5) Bastante</div> <div style="text-align: center;">(6)</div> <div style="text-align: center;">(7)</div> <div style="text-align: center;">(8) Mucho</div> <div style="text-align: center;">(9)</div> <div style="text-align: center;">(10) Muchísimo</div> </div>		
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA		
EVALUADA POR EL INVESTIGADOR		
Evalúe la calidad de vida del paciente en las últimas 24 horas? <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;">(0) La peor imaginable</div> <div style="text-align: center;">(1)</div> <div style="text-align: center;">(2)</div> <div style="text-align: center;">(3)</div> <div style="text-align: center;">(4)</div> <div style="text-align: center;">(5)</div> <div style="text-align: center;">(6)</div> <div style="text-align: center;">(7)</div> <div style="text-align: center;">(8)</div> <div style="text-align: center;">(9)</div> <div style="text-align: center;">(10) La mejor imaginable</div> </div>		
EVALUADA POR EL PACIENTE		
Evalúe su calidad de vida en las últimas 24 horas? <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;">(0) La peor imaginable</div> <div style="text-align: center;">(1)</div> <div style="text-align: center;">(2)</div> <div style="text-align: center;">(3)</div> <div style="text-align: center;">(4)</div> <div style="text-align: center;">(5)</div> <div style="text-align: center;">(6)</div> <div style="text-align: center;">(7)</div> <div style="text-align: center;">(8)</div> <div style="text-align: center;">(9)</div> <div style="text-align: center;">(10) La mejor imaginable</div> </div>		

Estudio C2	Nº de centro	<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div>	Nº Participante	<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div>
VISITA MES 3						
EuroQoL – 5D						
<p>Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY</p>						
Movilidad						
No tengo problemas para caminar			<input type="radio"/> 1			
Tengo algunos problemas para caminar			<input type="radio"/> 2			
Tengo que estar en la cama			<input type="radio"/> 3			
Cuidado Personal						
No tengo problemas con el cuidado personal			<input type="radio"/> 1			
Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme			<input type="radio"/> 2			
Soy incapaz de lavarme o vestirme			<input type="radio"/> 3			
Actividades Cotidianas (ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)						
No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas			<input type="radio"/> 1			
Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas			<input type="radio"/> 2			
Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas			<input type="radio"/> 3			
Dolor/Malestar						
No tengo dolor ni malestar			<input type="radio"/> 1			
Tengo moderado dolor o malestar			<input type="radio"/> 2			
Tengo mucho dolor o malestar			<input type="radio"/> 3			
Ansiedad/Depresión						
No estoy ansioso ni deprimido			<input type="radio"/> 1			
Estoy moderadamente ansioso o deprimido			<input type="radio"/> 2			
Estoy muy ansioso o deprimido			<input type="radio"/> 3			
			<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;"> El mejor estado de salud imaginable 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 </div> <div style="border-left: 1px solid black; height: 100px; position: relative;"> <div style="position: absolute; top: 0; left: 0; right: 0; border-bottom: 1px solid black;"></div> </div> </div>			
Valor del Termómetro EuroQoL: <div style="display: inline-block; border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; vertical-align: middle;"></div> <div style="display: inline-block; border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; vertical-align: middle;"></div> <div style="display: inline-block; border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; vertical-align: middle;"></div> cm			Su estado de salud hoy			
<p>Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse. Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.</p>						
El peor estado de salud imaginable 0						

Estudio C2	Nº de centro	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Nº Participante	<input type="text"/>	<input type="text"/>
-------------------	---------------------	----------------------	----------------------	----------------------	------------------------	----------------------	----------------------

VISITA FIN DEL ESTUDIO

¿Ha finalizado el paciente el seguimiento? ☐ Sí ☐ No → En caso de abandono prematuro

Motivo → ☐ Fallecimiento ☐ Retirada del consentimiento ☐ Pérdida de seguimiento

☐ Otros, _____

Última visita del estudio realizada ☐ Basal ☐ Mes 1

☐ Como investigador del estudio, certifico que los datos registrados en este e-CRD son correctos y verídicos

16

Anexo 3. Aprobación del Comité Ético y de Investigación Clínica (CEIC)



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Código de protocolo de promotor: C2

Versión/fecha del protocolo: Versión final de 30/03/11

Hoja de información al paciente/sujeto (versión/fecha): Versión final de 29/04/11

Título: "ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, OBSERVACIONAL, PROSPECTIVO, PARA EVALUAR LOS FACTORES PRONÓSTICO QUE INFLUYEN EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS CON DOLOR."

Promotor: Mundipharma Pharmaceuticals S.L.

Investigador principal: Dra. Maximiano / Sº Oncología Médica

Tipo de estudio: No-EPA

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda en su reunión del 09/05/11 (Acta 266) tras la evaluación del estudio especificado, considera que:

1. El estudio evaluado cumple los requisitos metodológicos y técnicos.
2. La competencia de los investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
3. Los riesgos y molestias previsibles de la investigación son aceptables en relación con los beneficios esperados.
4. El proceso de selección de los sujetos participantes es apropiado.
5. La hoja de información y el consentimiento informado son adecuados.
6. Las compensaciones económicas previstas son adecuadas y no interfieren con el resto de postulados éticos.
7. Se cumple el resto de los requisitos legales establecidos en la Orden SAS 3470/2009, incluyendo la exención de un seguro de responsabilidad civil dado el carácter observacional del procedimiento.

Emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización del estudio en este centro.

Majadahonda, a 9 de Mayo de 2011

LA SECRETARIA DEL CEIC
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
SaludMadrid
Comunidad de Madrid
Comité Ético de Investigación Clínica

Fdo.: Dra. Cabrera García

ÁREA VI
C/ Joaquín Rodrigo, 2
28222 Majadahonda / Madrid
Tel: 91 191 60 00
Fax: 91 373 05 35



Código de protocolo de promotor: C2

Versión/fecha del protocolo: Versión final de 30/03/11

Hoja de información al paciente/sujeto (versión/fecha): Versión final de 29/04/11

Título: "ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, OBSERVACIONAL, PROSPECTIVO, PARA EVALUAR LOS FACTORES PRONÓSTICO QUE INFLUYEN EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS CON DOLOR."

Promotor: Mundipharma Pharmaceuticals S.L.

Investigador principal: Dra. Maximiano / Sº Oncología Médica

Tipo de estudio: No-EPA

A continuación se relacionan los miembros del CEIC que asistieron a la precitada reunión:

PRESIDENTE:

Dr. F. García – Epidemiología (Comité de Investigación)

SECRETARIA:

Dra. Cabrera (Farmacología Clínica)*

VOCALES:

Dra. Avendaño (Farmacología Clínica)

Dr. Brito (Endocrinología)

Dra. Fornet (Anestesiología)

Dr. García Marco (Hematología)

Dª I. Salcedo (Enfermera)

Dª M. Solís (Enfermera) (C. Investigación)

D. J. Moreno (Abogado) (Miembro ajeno al centro)

Atentamente,

 Hospital Universitario
Puerta de Hierro
Majadahonda
SaludMadrid

Comité Ético de Investigación
Clínica

Fdo.: Dra. Cabrera García

ÁREA VI
C/ Joaquín Rodrigo, 2
28222 Majadahonda / Madrid
Tel. 91 191 60 00
Fax 91 373 05 35

Secretaría C.E.I.C.

 Red
H s H
Hospitales sin Humo

Anexo 4. Hoja de información al paciente y Consentimiento informado.

Estudio epidemiológico, observacional, prospectivo, para evaluar los factores pronóstico que influyen en la calidad de vida de los pacientes oncológicos con dolor

Promotor del estudio: **Mundipharma Pharmaceuticals S.L**

Código: **C2**, versión y fecha: **Final, 30 de marzo de 2011**

Por favor, lea atentamente esta hoja de información:

En estos momentos se le está proponiendo su participación en un estudio de investigación español, que ayudará a aumentar el conocimiento sobre los factores pueden influir en su calidad de vida. Estos factores pueden estar relacionados con sus características personales, su enfermedad o los cuidados que recibe.

El objetivo principal de este estudio es identificar cuáles de estos factores ayudan a mejorar su calidad de vida.

El hecho de que usted acceda a colaborar en este estudio no supondrá ninguna implicación especial ni se verá alterado su programa habitual de controles en el hospital (ni en el número ni en la duración de las visitas) así como tampoco se le someterá a ningún procedimiento ni tratamiento distinto a los que recibiría por parte de su médico si no participara en este estudio. Por este motivo, usted no obtendrá ningún beneficio directo por su participación en él.

Su participación consistirá en el registro de datos relacionado con su enfermedad, su dolor y aspectos que pueden estar relacionados con el impacto que el dolor tiene en su calidad de vida, como por ejemplo su grado de movilidad, de ansiedad o depresión, de dolor, su función intestinal y cómo le afecta el dolor sobre todas estas variables. Su médico le atenderá del mismo modo que lo haría si no participara en el estudio, cuando vuelva al hospital. Si finalmente decide participar en el estudio, su participación en el mismo durará tres meses. Durante este tiempo, se le harán preguntas hoy, y en sus próximas visitas de seguimiento, al mes y a los tres meses. Su participación es totalmente voluntaria. Es usted libre de rechazar colaborar en este estudio, sin que tenga que explicar los motivos que le llevan a tomar esa decisión y sin que se vea afectada su atención médica.

Su participación es totalmente voluntaria. Es usted libre de rechazar colaborar en este estudio, sin que tenga que explicar los motivos que le llevan a tomar esa decisión y sin que se vea afectada su atención médica.

Su nombre e iniciales no aparecerán en ningún documento del estudio. Usted será identificado exclusivamente por un número. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal se ajustarán a lo dispuesto en la Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999 de 13 de diciembre. De acuerdo con esta ley, usted puede ejercer el derecho de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico.

El acceso a su información personal quedará restringido a su médico y colaboradores, y si así lo requieren al promotor del estudio, al Comité Ético de Investigación Clínica que ha aprobado el estudio y a las autoridades sanitarias, pero siempre manteniendo la confidencialidad de sus datos según la legislación vigente.

Los resultados de este estudio se presentarán en publicaciones o comunicaciones en congresos. En ningún caso se le identificará en estas publicaciones.

Debe saber que este estudio ha sido aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica, y se realizará cumpliendo la legislación vigente en España para este tipo de estudios. Se espera que participen aproximadamente 3000 pacientes, controlados en 150 hospitales españoles.

Si tiene alguna duda relativa al estudio, por favor consulte a su médico.

Nombre del médico:

Teléfono de contacto:

Versión Final: 29 de abril de 2011

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Estudio epidemiológico, observacional, prospectivo, para evaluar los factores pronóstico que influyen en la calidad de vida de los pacientes oncológicos con dolor

Promotor del estudio: **Mundipharma Pharmaceuticals S.L**

Código: **C2**, versión y fecha: **Final, 30 de marzo de 2011**

Yo, (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información sobre el estudio epidemiológico, observacional, prospectivo, para evaluar los factores pronóstico que influyen en la calidad de vida de los pacientes oncológicos con dolor

- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el doctor

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Entiendo que al acceder a participar en este estudio, consiento en la recogida, tratamiento, cesión y transferencia (si procede) de mis datos personales, con respeto al anonimato, para fines de atención sanitaria y/o investigación médica

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y que mis datos puedan ser utilizados con fines de investigación.

Firma del/la participante:

Fecha: ____/____/____
Día Mes Año

Firma del investigador:

Fecha: ____/____/____
Día Mes Año

**Por favor, recuerde que el formulario
ha de ser completado POR EL/LA PARTICIPANTE, de su puño y letra.**

Muchas gracias por su colaboración.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ANTE TESTIGOS

Estudio epidemiológico, observacional, prospectivo, para evaluar los factores pronóstico que influyen en la calidad de vida de los pacientes oncológicos con dolor

Promotor del estudio: **Mundipharma Pharmaceuticals S.L**

Código: **C2**, versión y fecha: **Final, 30 de marzo de 2011**

Yo, (nombre y apellidos)

declaro bajo mi responsabilidad que (nombre del participante en el ensayo)

Ha recibido la hoja de información sobre el "Estudio epidemiológico, observacional, prospectivo, para evaluar los factores pronóstico que influyen en la calidad de vida de los pacientes oncológicos con dolor"

"

- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Ha sido informado por(nombre del investigador) :
- Comprende que su participación es voluntaria.
- Comprende que puede retirarse del estudio:
 - ✓ Cuando quiera.
 - ✓ Sin tener que dar explicaciones.
 - ✓ Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

Firma del testigo:

Fecha: ____/____/____
Día Mes Año

Firma del investigador:

Fecha: ____/____/____
Día Mes Año

Por favor, recuerde que el formulario ha de ser completado POR EL TESTIGO, de su puño y letra

Muchas gracias por su colaboración